

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **37** **ТОМ 15**
2019



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ №2

Как выбрать
правильный препарат
для лечения пациентов
с аллергическим ринитом

6

Особенности течения
аллергических
заболеваний
во время беременности

18

По материалам
15-го Международного
междисциплинарного
конгресса
по аллергологии
и иммунологии

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

**22–23
ноября
2019**



**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ**

МОСКВА



**г. Москва, пл. Европы, 2,
отель
«Рэдиссон Славянская»**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:
MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 37.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 37.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЁВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА
Первая линия терапии аллергических заболеваний:
как выбрать правильный препарат 6

Ретроспективные исследования

Т.Б. КАСОХОВ, Ф.А. СОХИЕВА,
З.А. ЦОРАЕВА, А.И. МАЗУР, А.А. ЦАРЕВА
Показатели цитокинового профиля у детей
с респираторными аллергиями 14

Обзор

Е.В. ПЕРЕДКОВА, О.В. СЕБЕКИНА
Влияние беременности на течение
аллергических заболеваний 18

Медицинский форум

Фиксированные комбинации топических
противоаллергических средств в достижении
контроля симптомов аллергического ринита 28

Сложные формы аллергического ринита:
междисциплинарный подход к решению проблемы 34

От большой науки к реальной практике
лечения пациентов с аллергическими заболеваниями 42

Тяжелый атопический синдром.
Бронхиальная астма и атопический дерматит –
две истории с одним главным героем 54

Интеллектуальный подход к лечению тяжелой
эозинофильной астмы: от стереотипного мышления
к прецизионной медицине 66

Трудная в лечении астма.
Интуитивные технологии и реальный мир пациента 74

Contents

Clinical Efficacy

N.M. NENASHEVA
The First Line of Allergic Diseases Therapy:
How to Select the Right Drug

Retrospective Studies

T.B. KASOKHOV, F.A. SOKHIYEVA,
Z.A. TSORAYEVA, A.I. MAZUR, A.A. TSAREVA
Indicators of the Cytokine Profile in Children
with Respiratory Allergies

Review

Ye.V. PEREDKOVA, O.V. SEBEKINA
The Effect of Pregnancy
on the Course of Allergic Diseases

Medical Forum

Fixed Combinations of Topical Antiallergic
Agents in Achieving of Allergic Rhinitis Symptoms
Control

Complex Forms of Allergic Rhinitis:
an Interdisciplinary Approach to the Problem Solution

From Theoretical Science to Real Practice of Patients
with Allergic Diseases Treatment

Severe Atopic Syndrome.
Asthma and Atopic Dermatitis –
Two Stories with One Main Character

Intellectual Approach to Severe Eosinophilic
Asthma Treatment: from Stereotypical Thinking
to Precision Medicine

Asthma Which is Difficult to Treat. Intuitive Technology
and the Real World of a Patient

26/10/19

**XXI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ
ПУЛЬМОНОЛОГИИ, АЛЛЕРГОЛОГИИ,
ИММУНОЛОГИИ**

09:00 – 18:00

**Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 43/1,
AZIMUT Отель (залы: Берлин, Москва)**



Научные руководители:

Авдеев Сергей Николаевич
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук

Людмила Александровна Горячкина
Профессор, доктор медицинских наук

Емельянов Александр Викторович
Профессор, доктор медицинских наук

Синопальников Александр Игоревич
Профессор, доктор медицинских наук

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru



Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат

Н.М. Ненашева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

Для цитирования: Ненашева Н.М. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 37. С. 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-37-6-13

Антигистаминные препараты (АГП) относятся к наиболее часто назначаемым средствам фармакологической терапии при аллергических заболеваниях, в том числе аллергическом рините (АР). В статье рассматриваются актуальные для практикующего врача вопросы: почему АГП являются препаратами первого выбора в терапии АР? каковы фармакологические характеристики АГП второго поколения, в частности препарата биластина – одной из последних разработанных молекул АГП второго поколения с благоприятным профилем переносимости? Кроме того, предоставлены экспертные заключения в отношении благоприятного выбора АГП второго поколения для лечения пациентов с АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты второго поколения, биластин

Во всем мире, особенно в развитых странах, аллергические заболевания занимают одно из ведущих мест по распространенности. Ими страдают преимущественно дети, подростки и трудоспособные взрослые. Известно несколько состояний заболеваний: аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), прежде всего аллергическая форма, атопический дерматит, контактная, пищевая и лекарственная аллергия. Крапивница также может возникать как результат аллергического ответа. Глобальная распространенность аллергических заболеваний достигает 30% [1]. Различные возраст-зависимые и орган-специфические клинические проявления аллергических заболеваний, которые

зачастую возникают одновременно у одного и того же индивидуума, способствуют растущему глобальному бремени аллергии. За последние несколько десятилетий распространенность аллергических заболеваний увеличилась повсеместно в два-три раза. Возросла распространенность АР и БА среди молодых мужчин в Финляндии [2]. Результаты немецкого исследования демонстрируют распространенность сезонного АР у 14,8% взрослых и 10,7% детей, БА – у 8,6 и 4,7% соответственно [3, 4]. Аналогичные изменения в распространенности аллергических заболеваний отмечаются и в азиатской популяции, в частности среди детей и подростков Республики Корея [5]. В России также наблюдается тен-

денция к росту распространенности аллергических заболеваний [6, 7]. Согласно опубликованным в 2014 г. результатам исследования распространенности хронических заболеваний дыхательных путей в 12 регионах России, до 19% взрослого населения РФ имеют назальные симптомы – ринорею, чихание, заложенность носа. Причем у половины из них отмечаются и глазные симптомы, что позволяет предположить наличие у этих респондентов АР [8]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии симптомов АР у 12–24% населения нашей страны в зависимости от региона [9]. Как известно, к наиболее распространенным аллергическим заболеваниям относится АР. В мире им страдает свыше 500 млн человек, в Европе – до 30% популяции [10]. При этом истинное количество пациентов с аллергией может недооцениваться, поскольку многие из них не обращаются за медицинской помощью. Кроме того, иногда вместо АР диагностируют, например, вазомоторный ринит. Предполагается, что почти в 45% случаев правильный диагноз аллергического заболевания остается неустановленным [11].

Симптомы ринита оказывают выраженное негативное влияние на связанное со здоровьем качество жизни пациентов. Такие симптомы нарушают не только повседневную активность пациентов, но и качество сна. Как следствие – усталость в течение дня, снижение работоспособности



и способности к обучению (рис. 1) [10, 12, 13].

АР является классическим IgE-обусловленным аллергическим заболеванием первого типа, развивающимся в результате воздействия аллергенов на слизистую оболочку носа. Когда специфические IgE-антитела, связанные с высокоаффинными рецепторами тучных клеток или базофилов, связывают аллерген, тучная клетка активируется и высвобождает активные медиаторы, такие как гистамин, цистеиниловые лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Именно эти медиаторы вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа. К симптомам носовой триады относятся пароксизмальное и повторяющееся чихание, ринорея и заложенность носа. Кроме того, у большинства пациентов, особенно с сезонным АР, развиваются симптомы аллергического конъюнктивита.

Аллергический ринит подразделяют на интермиттирующий и персистирующий в зависимости от продолжительности симптомов и сезонный и круглогодичный – в зависимости от этиологического аллергена(ов) [10]. Лечение АР включает удаление или минимизацию контакта с аллергенами, фармакологическую терапию,

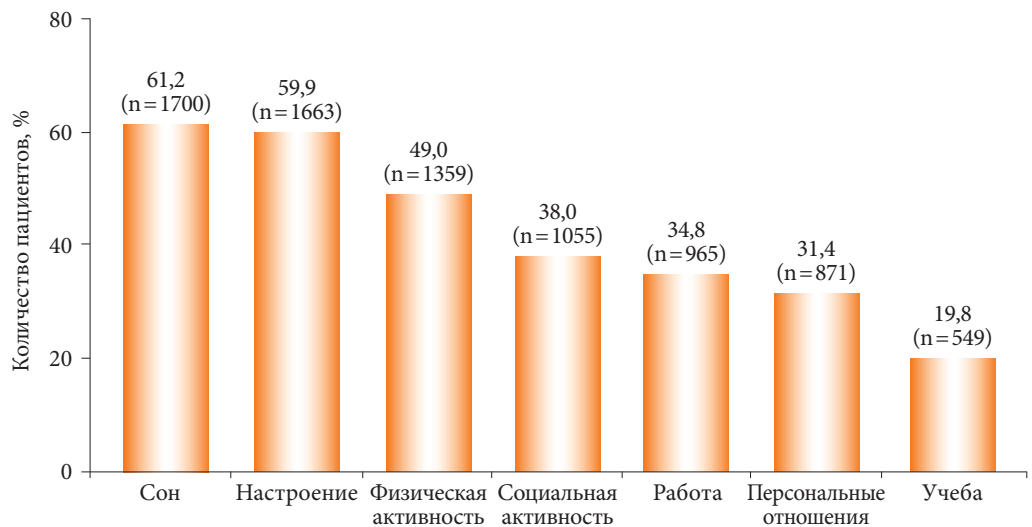


Рис. 1. Влияние АР на качество жизни пациентов (n = 2778)

аллергенспецифическую иммунотерапию и в редких, как правило осложненных, случаях хирургическое вмешательство. Фармакологическое лечение в свою очередь предполагает применение антигистаминных препаратов (АГП) (системных и топических), антагонистов лейкотриеновых рецепторов, топических глюкокортикостероидов, вазоконстрикторов. Надо отметить, что именно АГП наиболее широко применяются при АР [10, 12, 13].

Результаты ряда исследований, выполненных в разных регионах мира, показали, что пациенты с АР чаще (> 50%) получают системные АГП, предпочитая их остальным группам препаратов для лечения АР (рис. 2) [13, 14].

АГП в клинической практике применяются давно. Те, которые впервые появились на фармацевтическом рынке, называются АГП первого поколения (АГП I). АГП второго поколения (АГП II) применяются

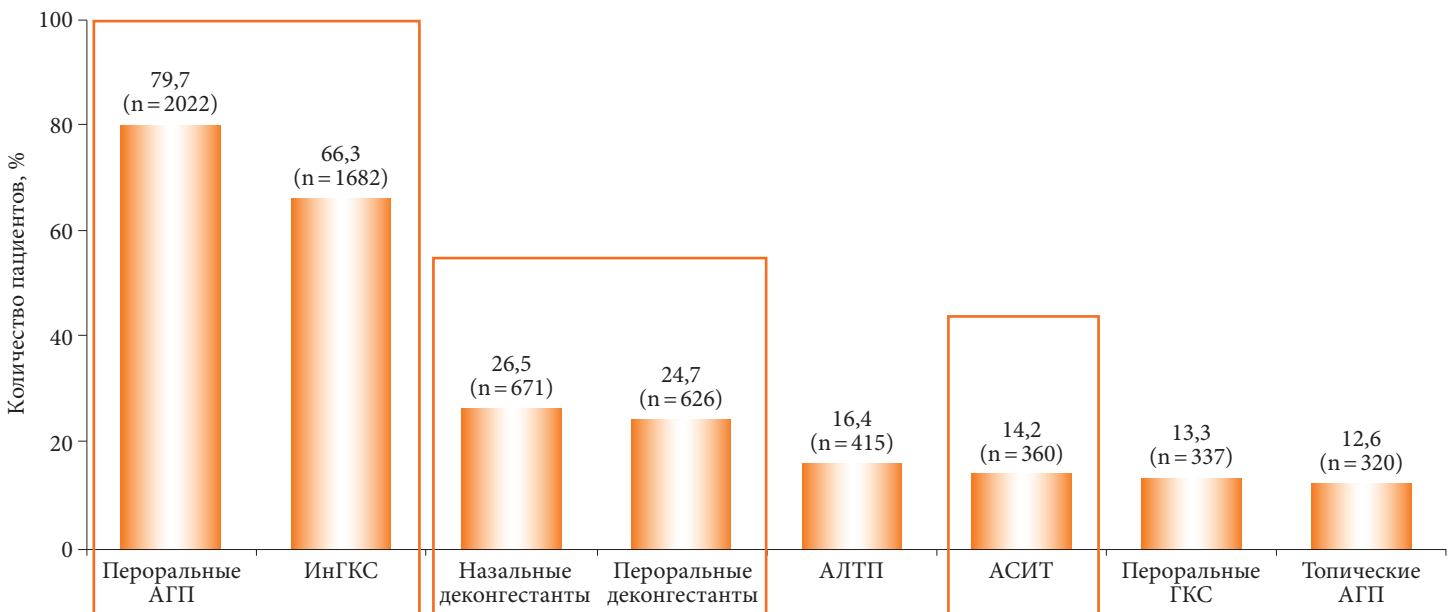


Рис. 2. Терапия, которую получали пациенты с АР (n = 2778) (АГП – антигистаминные препараты, ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды, АЛТП – антилейкотриеновые препараты, АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия)

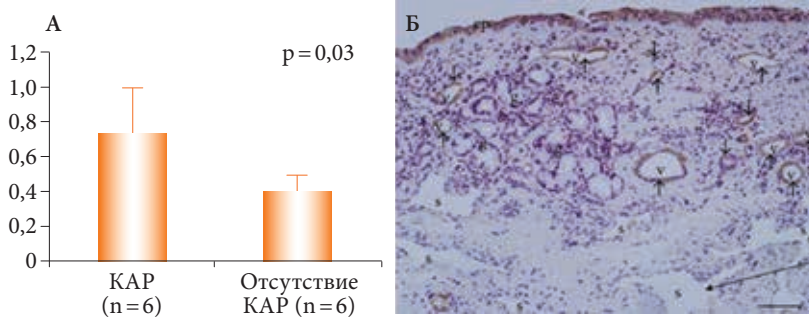


Рис. 3. Уровень экспрессии белка Н1-рецептора в назальной слизистой пациентов с КАР и отсутствием КАР (А), иммуногистохимическое окрашивание Н1-рецептора в слизистой оболочке носа пациента с КАР (Б). Стрелки указывают на интенсивную иммунореактивность Н1-рецептора на эндотелиальных клетках сосудов (V) в поверхностной области, и, напротив, глубокие венозные синусы (S) имеют небольшую иммунореактивность по отношению к Н1-рецептору или вообще не имеют ее

с 1980-х гг. АГП I характеризуются рядом нежелательных побочных эффектов (выраженное седативное/снотворное действие, низкая специфичность к Н1-гистаминовым рецепторам и значительные антихолинергические эффекты), что существенно ограничивает их применение в настоящее время. Для преодоления этих недостатков при создании АГП II были предприняты существенные фармакологические модификации молекул АГП [15]. Ввиду многообразия и доступности АГП II сегодня АГП I не рекомендуются при аллергических заболеваниях. Исключения составляют редкие случаи атопического дерматита, сопровождающегося выраженным нарушением сна из-за ночного зуда, или ситуации, когда требуется парентеральное введение АГП. Вместе с тем наличие множества АГП II диктует необходимость понимания фармакологических характеристик отдельных лекарственных средств, что крайне важно для эффективного и более безопасного использования АГП II в клинической практике.

Почему АГП являются препаратами первого выбора в терапии АР?

Гистамин образуется в виде биологического амина из L-гистидина благодаря действию гистидиндекарбоксилазы. К клеткам, продуцирующим гистамин, относятся гистаминовые нейроны, энтерохромаффиноподобные клетки желудка, тучные клетки и базофилы. Действие гистамина

проявляется через четыре типа рецепторов гистамина Н1, Н2, Н3 и Н4 (рецепторы, связанные с G-белком) и связано с нейротрансмиссией, сокращением гладких мышц, проницаемостью сосудов, секрецией желудочной кислоты, функцией активированных тучных клеток и базофилов. Гистамин – один из основных медиаторов немедленной аллергической реакции, развивающейся в назальной слизистой при воздействии аллергена(ов). Эффекты гистамина при этом типе аллергического ответа осуществляются через Н1-рецепторы, с которыми в основном связаны АГП. Н1-рецепторы распределяются в различных клетках: клетках центральной нервной системы, клетках гладких мышц (кровеносных сосудов и дыхательной системы), эндотелиальных клетках, хондроцитах, гепатоцитах, дендроцитах, моноцитах, нейтрофилах и лимфоцитах. Н1-антигистаминные препараты структурно не связаны с гистамином и являются обратными агонистами, связывающимися с сайтами рецепторов, отличающимися от сайтов, с которыми связывается гистамин, переводя таким образом Н1-рецептор в неактивное состояние и блокируя эффекты гистамина [16]. Обоснованием эффективности АГП при АР служат результаты исследования локализации и экспрессии Н1-гистаминовых рецепторов в назальной слизистой при круглогодичном аллергическом рините (КАР) [17]. В биопсийном материале назальной

слизистой пациентов с КАР изучали экспрессию Н1-гистаминовых рецепторов в слизистой носовых раковин с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, вестерн-блоттинга и иммуногистохимического анализа. Продемонстрирована высокая экспрессия мРНК Н1-рецептора у больных КАР. Уровень экспрессии белка Н1-рецептора у пациентов с аллергией (КАР) был выше, чем у пациентов с неаллергическим ринитом (рис. 3) [17]. При этом, согласно данным иммуногистохимического исследования, эпителиальные и сосудистые эндотелиальные клетки больных демонстрируют интенсивную иммунореактивность к Н1-гистаминовому рецептору. Избыточная экспрессия Н1-рецептора в назальной слизистой пациентов с АР является следствием избыточной продукции гистамина и закономерно требует коррекции, что обуславливает целесообразность назначения и эффективность АГП. АГП II за счет влияния на факторы транскрипции и последующего снижения синтеза провоспалительных белков обладают противовоспалительной/противоаллергической активностью: предотвращение деградации тучных клеток, снижение экспрессии адгезионных молекул, уменьшение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, усиление апоптоза воспалительных клеток (эозинофилов), уменьшение экспрессии воспалительных цитокинов и нейrogenного провоспалительного влияния [15, 16].

В исследованиях по моделированию взаимодействия АГП с Н1-рецептором показано, что АГП II, содержащие карбоксильную группу (например, биластин, фексофенадин, левоцетиризин и олопатадин), связываются с сайтом Н1-рецептора более селективно, что может транслироваться в меньшую частоту нежелательных побочных эффектов и соответственно лучшую переносимость [15].

Лучшей демонстрацией высокой эффективности и хорошей переносимости АГП II у пациентов с АР являются исследования, проведенные в реальной клинической практике. Одно из таких обширных исследова-



ний под красноречивым названием «Причины для назначения антигистаминных препаратов второго поколения для лечения аллергического ринита в реальной клинической практике и ответ пациентов» было проведено сравнительно недавно во Франции [18]. Главной целью исследования стало выявление основных критериев, определяющих выбор АГП II специалистами-аллергологами Франции. Пациенты с аллергическим ринитом или риноконъюнктивитом, включенные в исследование, наблюдались в течение 30 дней после назначения АГП II в монорегиме. Пациенты заполняли вопросники ежедневно в течение первых десяти дней назначенного лечения и в конце периода наблюдения, через 30 дней. Данные об эффективности, переносимости, безопасности, частоте и типе реакции на лечение, а также об удовлетворенности пациентов были записаны и проанализированы. Вторичной целью исследования была оценка эффективности и переносимости новых АГП II, появившихся на фармацевтическом рынке Франции, прежде всего биластина. Именно биластин в этом исследовании был наиболее часто назначаемым препаратом у пациентов с АР – 89,9% случаев. Далее следовали эбастин – 4,8% случаев и дезлоратадин – 1,9% [18]. 237 аллергологов Франции включили в исследование 1080 пациентов с АР, в основном от умеренного до тяжелого (82,0%). Как показали результаты, чаще всего выбор конкретного АГП II врачи обосновывали ожидаемой эффективностью – 85,3% респондентов (рис. 4) [18]. Монотерапия АГП II (в 90% случаев это был биластин) показала высокую эффективность, хотя абсолютное большинство пациентов имели неконтролируемые среднетяжелые и тяжелые симптомы. На рисунке 5 представлена положительная динамика назальных и глазных симптомов АР в результате монотерапии системными АГП II [18]. Среднее время наступления общего облегчения симптомов АР составило $6,6 \pm 3,7$ дня (медиана – 6 дней). В течение десяти дней лечения 86,1% пациентов отметили эффект, и только 13,9% не ответили на лечение. Среди



Рис. 4. Причины выбора конкретного АГП II для лечения АР, указанные врачами-аллергологами

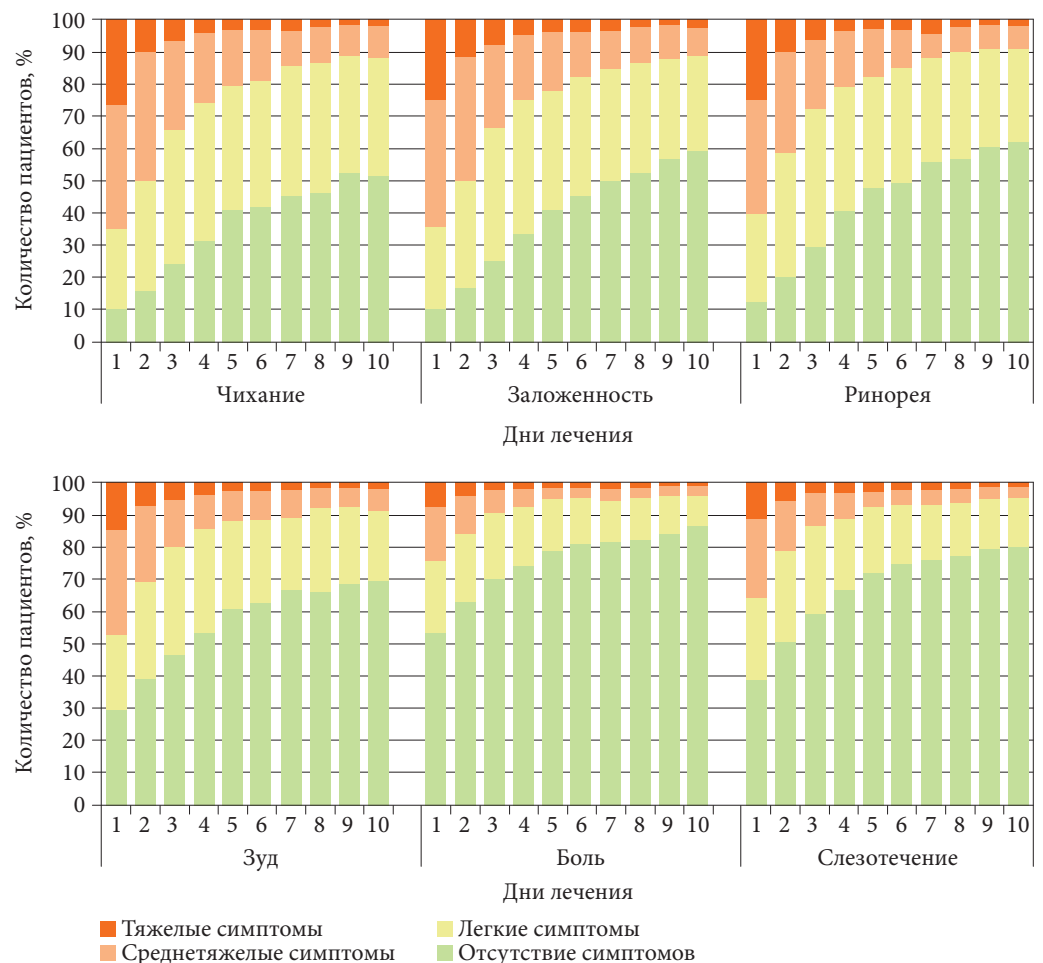


Рис. 5. Эволюция (от тяжелых к легким/отсутствию) назальных и глазных симптомов с первого по десятый день лечения АГП II в монорегиме

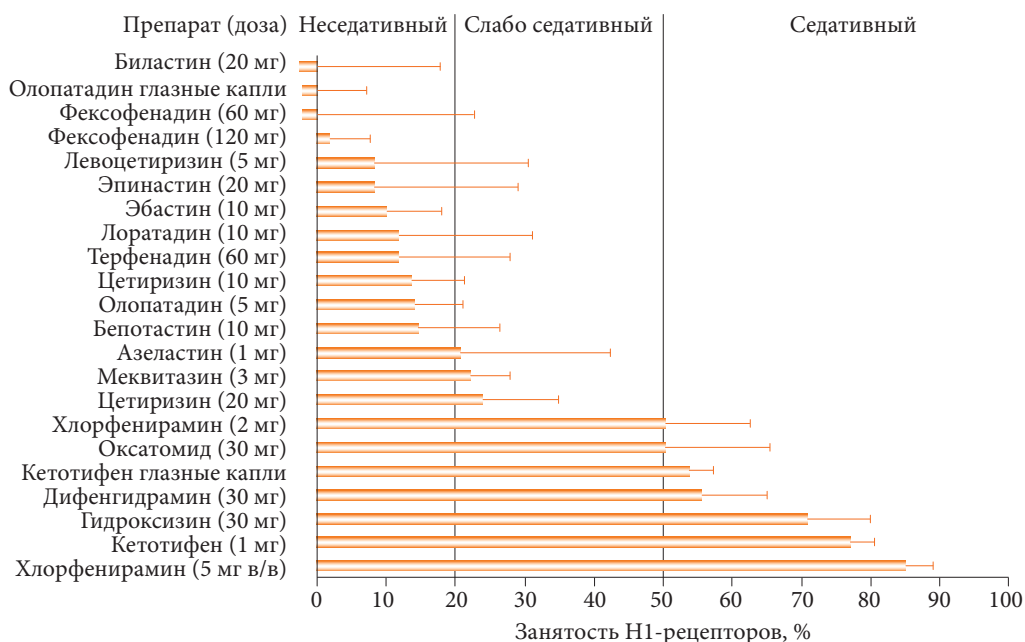


Рис. 6. Связь различных АГП с H1-рецепторами головного мозга и классификация АГП на основании показателя H1RO (данные о занятости представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение измерений в [11 C]доксепин-ПЭТ после перорального введения однократной дозы, глазных капель или внутривенного (в/в) введения препаратов; данные получены более чем одной исследовательской группой)

ответивших 78,2% имели ранний (в течение шести дней лечения) и 7,9% поздний ответ (после шести дней лечения). Лишь 66 (6,1%) пациентов отметили нежелательные явления на фоне лечения (сонливость, усталость, головная боль, сухость во рту). По мнению 67,9% больных, новый АГП II был эффективнее предыдущего лечения в облегчении симптомов АР.

Таким образом, данное наблюдательное исследование, включавшее 1080 пациентов с неконтролируемыми симптомами АР, продемонстрировало высокую эффективность АГП II, в частности биластина, который в 90% случаев назначали в монорежиме, в отношении редукции назальных и глазных симптомов АР. Интересно, что, исходя из одного критерия включения в исследование, пациенты должны были получать пероральный АГП II в монорежиме в зависимости от решения врача. В соответствии с рекомендациями ARIA [10], этот критерий должен соответствовать только пациентам с легкими симптомами АР. Тем не менее большинство пациентов – участников исследования имели умеренный или тяжелый ринит. Данные этого

наблюдения согласуются с данными другого проведенного во Франции перекрестного исследования выписанных рецептов и подтверждают, что в условиях реальной практики врачи назначают АГП II в первой линии терапии. Еще одним важным результатом стала хорошая переносимость биластина, отмеченная пациентами.

Каковы фармакологические характеристики АГП II, в частности препарата биластин – одной из последних разработанных молекул АГП II с благоприятным профилем переносимости?

Седативные свойства АГП (сонливость, снижение работоспособности и т.д.) обусловлены угнетением функций центральных гистаминовых нейронов. Их клеточные тела локализируются в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, причем нервные волокна широко распределяются от всего мозга к части спинного мозга с образованием моноаминергической нервной системы [15, 19]. В состоянии пробуждения нейроны гистамина возбуждаются для высвобождения гистамина, и высвобожденный гистамин в качестве нейротрансмит-

тера активирует функцию коры головного мозга либо непосредственно через рецепторы H1 и H2, либо путем возбуждения ацетилхолиновых нейронов и норадреналиновых нейронов в стволе мозга, ацетилхолиновых нейронов и глутаминовых нейронов в гипоталамусе. Активация функции коры головного мозга нейронами гистамина тесно связана с поддержанием состояния возбуждения, усилением когнитивных функций и подавлением аппетита [19].

Для реализации седативных свойств АГП должны проникать в мозг и связываться с H1-рецепторами. Таким образом, занятость H1-рецептора мозга (H1RO, H1-receptor occupancy) была исследована как показатель седативного потенциала АГП [20]. Для измерения этого индекса используются [11 C]доксепин и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [19, 20]. Была показана корреляция между возникновением седативных эффектов и H1RO, измеренной с помощью ПЭТ.

К. Yanai и соавт. измерили H1RO многих АГП I и АГП II и предложили классифицировать их по уровню H1RO [21]. Важность H1RO как показателя неседативных свойств АГП отмечалась также экспертами Британского общества аллергии и клинической иммунологии на заседании Консенсусной группы по новому поколению антигистаминных препаратов (CONGA) [22]. На основании показателя H1RO после однократного перорального приема АГП подразделяются на три группы: неседативные (< 20%), слабо седативные (20–50%) и седативные (\geq 50%) (рис. 6) [15]. Согласно результатам измерений нескольких исследовательских групп, неседативная группа АГП II включает: биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левосетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг) (рис. 6) [15]. Химическая структура АГП II, принадлежащих к неседативной группе, характеризуется наличием гидрофильных функциональных групп, то есть карбоксильной группы (-COOH) и/или аминогруппы (-NH), способных пре-



пятствовать проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Среди неседативных АГП II показатель оккупации H1-рецепторов головного мозга биластина и фексофенадина практически равен нулю. То есть эти препараты можно позиционировать как «не проникающие в головной мозг», что обусловлено еще и достаточно большим молекулярным весом. Кроме того, как и большинство неседативных АГП, эти препараты являются субстратами Р-гликопротеина, и их проникновение через ГЭБ ограничено [19].

Следует отметить, что биластин обладает умеренной аффинностью к H1-рецептору, тогда как аффинность фексофенадина относительно невелика. Проявлять активность, сходную с таковой биластина, фексофенадин может только в более высокой дозе.

Как уже отмечалось, биластин в силу наличия карбоксильной группы проявляет высокую специфичность к H1-рецепторам, имеет короткое время до максимальной концентрации в плазме ($t_{max} = 1,3$ ч) и длительный период полувыведения ($t_{1/2} = 14,5$ ч). Биластин не метаболизируется или минимально метаболизируется, не требует коррекции дозы в соответствии с уровнем дисфункции печени и коррекции дозы для пациентов с почечной дисфункцией. Реальное влияние биластина на способность управлять автомобилем оценивали в тесте по вождению на дороге в двойном слепом четырехстороннем перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев. Они получали (случайным образом) рекомендуемую дозу биластина (20 мг) или его удвоенную дозу (40 мг) один раз в день, гидроксизин 50 мг (активный контроль) или плацебо восемь дней подряд [23]. Первичную переменную эффективности, SDLP (стандартное отклонение бокового положения) в тесте дорожного слежения, оценивали в первый и восьмой дни периода лечения каждым препаратом. Существенных различий между биластином 20 или 40 мг и плацебо в отношении значений SDLP в первый и восьмой дни не установлено (рис. 7) [23]. И наоборот, несмотря

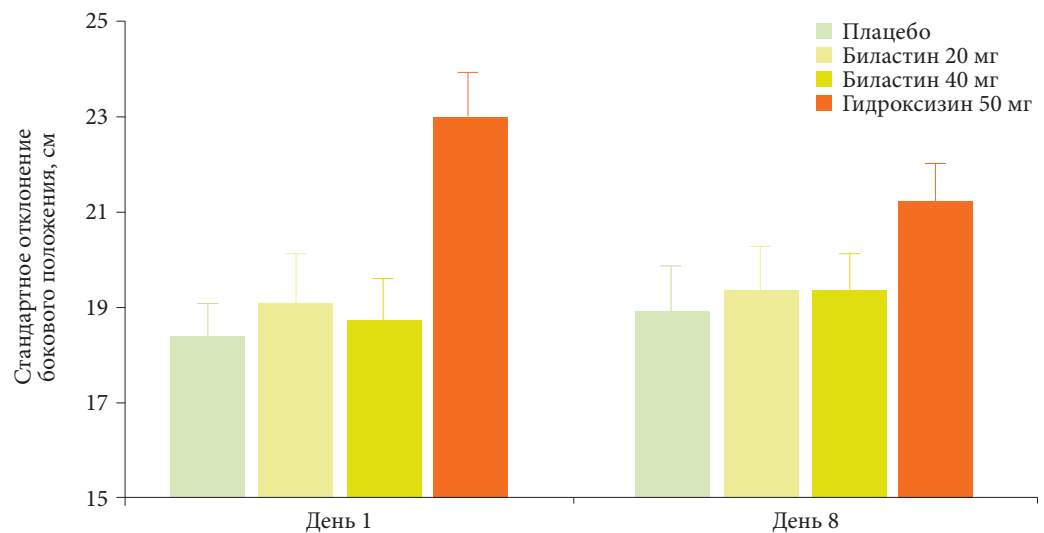


Рис. 7. Влияние биластина на управление автомобилем в условиях реальной жизни

на снижение степени нарушения вождения к восьмому дню лечения, SDLP был значительно увеличен при использовании гидроксизина по сравнению с плацебо в оба дня оценки. Продемонстрировано отсутствие толерантности с течением времени к седативным эффектам препарата. Важно, что на способность управлять автомобилем после однократных и многократных доз биластин не влиял, что говорит о его безопасности в дозах до 40 мг для водителей. Исследователи пришли к выводу, что, согласно имеющимся данным, биластин характеризуется оптимальным соотношением «польза – риск», удовлетворяет условиям обеспечения безопасности водителей, которые нуждаются в приеме АГП, и, следовательно, может считаться у них препаратом выбора среди антигистаминных средств [23].

В двойном слепом пятистороннем перекрестном рандомизированном исследовании анализировали психомоторные характеристики с помощью множественных объективных тестов (оценки двигательной активности, восприятия, внимания и ассоциативной интеграции) у 20 здоровых субъектов с использованием биластина (20, 40 или 80 мг), гидроксизина (25 мг) и плацебо один раз в день в течение семи дней [24]. Значимые психомоторные нарушения отмечались на фоне приема гидроксизина и лишь 80 мг биластина, тогда как би-

ластин в дозах 20 и 40 мг не влиял на психомоторные реакции.

Эффективность и хорошая переносимость биластина доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов не только с сезонным [25, 26], но и круглогодичным АР [27, 28]. У больных КАР биластин оказался так же эффективен, как цетиризин и фексофенадин, при этом частота сонливости на фоне приема биластина (20 мг один раз в день) и фексофенадина (60 мг два раза в день) в течение двух недель у японских пациентов с КАР составила 0,8 и 0,4% соответственно [28]. Таким образом, как отмечалось выше, биластин в обычной дозе (20 мг) является эффективным АГП II в достижении и поддержании контроля симптомов АР у взрослых пациентов. При этом он демонстрирует хорошую переносимость и безопасность. В обычной и двукратной дозе (40 мг) биластин не вызывает психомоторных нарушений и не влияет на способность управления автомобилем. В обычной дозе (20 мг) препарат не вступает во взаимодействие с алкоголем [29].

Экспертные заключения относительно благоприятного выбора АГП II для лечения пациентов с АР

Как показывают данные рандомизированных контролируемых исследований, эффективность боль-



Рис. 8. Алгоритм выбора АГП II для лечения АР

шинства АГП II при АР в основном одинакова. Результаты исследования в реальной клинической практике показали высокую эффективность биластина в монорезиме. Между тем исследование не было сравнительным, и говорить о более высокой эффективности препарата по сравнению с другими АГП II неправомерно. Значит, выбор АГП II будет основываться на характеристиках безопасности и переносимости, а в этом случае преимущества биластина очевидны. Препарат относится к неседативным АГП II, не вызывает психомоторных нарушений, в обычной и двукратной дозе не влияет на способность управлять автомоби-

лем, в стандартной дозе не вступает во взаимодействие с алкоголем. Кроме того, биластин практически не подвергается метаболизму и не влияет на функции печени и почек [19]. Поэтому можно в полной мере согласиться с консенсусным заключением экспертов Азиатско-Тихоокеанского региона, что выбор оптимального АГП II зависит от многих факторов, в частности от безопасности и эффективности лекарственных средств, их влияния на психомоторные способности и седативного эффекта. Необходимо также учитывать такие факторы, как доступность препаратов и фармакоэкономическая эффективность. Результаты проведенного

экспертами исследования и анализа показывают, что биластин является предпочтительным выбором для терапии АР вследствие его высокой эффективности и безопасности, пригодности для особых групп пациента (рис. 8) [30]. Таким образом, биластин можно рассматривать как препарат, наиболее полно отвечающий требованиям экспертов ARIA [10] к АГП: селективная блокада H1-рецепторов, высокий антиаллергический эффект, быстрое наступление клинического эффекта, продолжительность действия 24 часа, отсутствие тахифилаксии и хорошая переносимость. 🌟

Литература

- Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T. et al. World Allergy Association (WAO) White Book on Allergy. United States: World Allergy Organization, 2013.
- Latvala J., von Hertzen L., Lindholm H., Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: a nationwide study, 1966–2003 // BMJ. 2005. Vol. 330. № 7501. P. 1186–1187.
- Langen U., Schmitz R., Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) // Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 2013. Vol. 56. № 5–6. P. 698–706.
- Bergman K.C., Heinrich J., Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany Position Paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute // Allergo J. Int. 2016. Vol. 25. P. 6–10.
- Kang S.Y., Song W.J., Cho S.H., Chang Y.S. Time trends of the prevalence of allergic diseases in Korea: a systematic literature review // Asia Pac. Allergy. 2018. Vol. 8. № 1. P. e8.
- Швецова Е.С., Короткова А.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения



- Липецкой области // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 92.
7. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях // Педиатр. 2014. Т. 5. № 2. С. 40–46.
 8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 963–974.
 9. Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М.: ГНЦ Институт иммунологии, РААКИ, 2002.
 10. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
 11. EFA Book on Respiratory Allergies | EAACI.org <https://www.eaaci.org/...books/1864-efa-book-on-respiratory...>
 12. Клинические рекомендации РААКИ по диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2013.
 13. Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M. et al. The International Survey on the Management of Allergic Rhinitis by physicians and patients (ISMAR) // World Allergy Organ. J. 2015. Vol. 8. № 1. P. 10.
 14. Wang D.Y., Ghoshal A.G., Bin Abdul Muttalif A.R. et al. Quality of life and economic burden of respiratory disease in Asia-Pacific – Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study // Value Health Reg. Issues. 2016. Vol. 9. P. 72–77.
 15. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines // Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 178. P. 148–156.
 16. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines // World Allergy Organ. J. 2011. Vol. 4. Suppl. 3. P. S22–S27.
 17. Shirasaki H., Kanaizumi E., Seki N., Himi T. Localization and upregulation of the nasal histamine H1-receptor in perennial allergic rhinitis // Mediators Inflamm. 2012. 951316.
 18. Demoly P., Chiriac A.M., Berge B., Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014. Vol. 10. № 1. P. 29.
 19. Kawachi H., Yanai K., Wang D.Y. et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. № 1. pii: E213213.
 20. Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T. et al. Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography // Br. J. Pharmacol. 1995. Vol. 116. № 1. P. 1649–1655.
 21. Yanai K., Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. № 1. P. 1–15.
 22. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.
 23. Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K. et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving // Expert. Opin. Drug Saf. 2016. Vol. 15. № 1. P. 89–98.
 24. García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M. et al. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1-antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments // J. Clin. Psychopharmacol. 2008. Vol. 28. № 6. P. 675–685.
 25. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 9. P. 1338–1347.
 26. Bachert C., Kuna P., Sanquer F. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients // Allergy. 2009. Vol. 64. № 1. P. 158–165.
 27. Sastre J., Mullol J., Valero A., Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 1. P. 121–130.
 28. Okubo K., Gotoh M., Asako M. et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study // Allergol. Int. 2017. Vol. 66. № 1. P. 97–105.
 29. García-Gea C., Martínez J., Ballester M.R. et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled phase I clinical trials // Hum. Psychopharmacol. 2014. Vol. 29. № 2. P. 120–132.
 30. Recto M.T., Gabriel M.T., Kulthanan K. et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia // Clin. Mol. Allergy. 2017. Vol. 15. ID19.

The First Line of Allergic Diseases Therapy: How to Select the Right Drug

N.M. Nenasheva, MD, PhD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Natalya M. Nenasheva, 1444031@gmail.com

Antihistamines refer to the most often prescribed pharmacological therapies for allergic diseases, including allergic rhinitis (AR). The article considers topical issues for a practitioner: why antihistamines drugs are of the first choice in the treatment of AR? What are the pharmacological characteristics of second-generation antihistamines, in particular bilastine – one of the last developed second-generation antihistamines molecules with the favorable tolerability profile? Besides, provided expert opinions on the favorable selection of second-generation antihistamines for the treatment of patients with AR.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines of the second generation, bilastine

аллергология и иммунология



¹ Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Показатели цитокинового профиля у детей с респираторными аллергозами

Т.Б. Касохов, д.м.н., проф.^{1,2}, Ф.А. Сохиева¹, З.А. Цораева²,
А.И. Мазур², А.А. Царева²

Адрес для переписки: Тимофей Борисович Касохов, kasohov@mail.ru

Для цитирования: Касохов Т.Б., Сохиева Ф.А., Цораева З.А. и др. Показатели цитокинового профиля у детей с респираторными аллергозами // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 37. С. 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-37-14-16

Неуклонный рост респираторной патологии у детей и высокий риск формирования респираторных аллергозов обуславливают актуальность изучения факторов и механизмов формирования данной патологии в детском возрасте. Важную роль в патогенезе респираторных аллергозов у детей играет дисбаланс уровня показателей цитокинов, участвующих в процессах аллергического воспаления. В частности, нарушение продукции интерферона альфа приводит к рецидивированию респираторных аллергозов. В исследовании проанализированы показатели системного и местного иммунитета, уровни цитокинов и интерлейкинов у 70 детей с респираторными аллергозами и 22 практически здоровых детей. Исследователи изучали клинико-лабораторные и иммунологические показатели, оценивали нарушение местного и системного иммунитета на фоне респираторных аллергозов. Как показали результаты исследования, у детей с такими заболеваниями имеет место нарушение иммунореактивности организма. В целях улучшения показателей цитокинового профиля в схеме комплексного лечения должна быть предусмотрена иммунокоррекция. Кроме того, крайне важно оценивать эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: респираторные аллергозы, местный иммунитет, системный иммунитет, цитокины, интерлейкины

Введение

В настоящее время наряду с широкой распространенностью аллергии наблюдаются увеличение числа пациентов с тяжелым течением аллергических заболеваний [1–4] и больных, резистентных к стандартной терапии [5–8], изменение клинических проявлений аллергии [9–11], гиподиагностика ряда нозо-

логий [4], повышение материальных расходов на оказание надлежащей медицинской помощи и т.д. Особое внимание исследователей приковано к проблеме иммунологических нарушений у детей с аллергическими заболеваниями. Подтверждение тому – динамический рост количества публикаций на данную тему.

Исследования в области клинической аллергологии подразумевают обязательную оценку лабораторных данных у детей с аллергозами, в том числе определение гиперчувствительности к конкретным аллергенам. На показатели распространенности аллергических заболеваний способны влиять и внешние факторы. Цитокины – это пептидные сигнальные молекулы, участвующие в биорегуляции, хеморегуляции и иммунорегуляции. Как известно, к цитокинам относятся интерфероны (ИФН), колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, фактор некроза опухоли и др. Они продуцируются лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, мастоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами. Цитокины вырабатываются в очень малых концентрациях (5–10 нг на клетку), по сути являются медиаторами межклеточного взаимодействия и формируют систему иницирующих, амплифицирующих и супрессорных сигналов, что приводит к формированию и интеграции физиологических и патологических реакций организма на антигенное воздействие, микробную инвазию, воспаление, повреждение тканей, развитие опухоли, стресс. Разные цитокины способны влиять на одни и те же клетки-мишени. Нередко эффекты цитокинов дублируются. Интерлейкин (ИЛ) 1 (эндогенный пироген, лимфоцит-активирую-



щий фактор) молекулярной массой 17,5 kD продуцируется главным образом активированными макрофагами, иногда эпителиальными, эндотелиальными, глиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами. Известны две формы ИЛ-1 – альфа и бета. Они кодируются разными генами. Повышение уровня ИЛ-1-бета в сыворотке крови – крайне важный показатель при заболеваниях, в основе которых лежит воспаление. При обострении бронхиальной астмы и других аллергических реакций повышается продукция ИЛ-1-бета мононуклеарами периферической крови. При различных инфекционных заболеваниях острота процесса коррелирует с уровнем продукции ИЛ-1-бета [12].

ИЛ-4 (В-клеточный стимулирующий фактор) продуцируется активированными Т-хелперами 2-го типа. Его основная функция состоит в переключении синтеза иммуноглобулина (Ig) G1 на синтез IgG4 и IgE [13]. Помимо прямого воздействия на выработку IgE ИЛ-4 усиливает Th2-ответ за счет модулирования дифференцировки Т-клеток, способствует пролиферации тканевых базофилов, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов. ИЛ-4 является антагонистом ИФН-гамма, ингибирует продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1 и ИЛ-12, цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов. Показано, что содержание ИЛ-4 в крови детей с аллергическими заболеваниями коррелирует с клиническими проявлениями и уровнем IgE [14].

ИЛ-8 относится к семейству хемокинов, продуцируется моноцитами, лимфоцитами, гранулоцитами. Основная функция ИЛ-8 – активация нейтрофилов, усиление хемотаксиса, повышение экспрессии адгезивных молекул. Кроме того, ИЛ-8 усиливает экзоцитоз лизосомальных ферментов и повышает экспрессию рецепторов к комплементу [15].

Изучению ИФН-альфа уделяется особое внимание, поскольку нарушение его продукции влечет за

собой развитие рецидивирующей вирусной инфекции. Повышение уровня ИФН в сыворотке крови сопровождается клиническими симптомами хронической вирусной инфекции. При изучении сыворотки, спонтанной и индуцированной продукции *in vitro* ИФН-альфа определяется не всегда, что свидетельствует о наиболее тяжелой степени нарушений противовирусной защиты организма [12].

Материал и методы

Научно-исследовательская работа выполнялась в лаборатории детской патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук и пульмонологическом отделении ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания (ГБУЗ РДКБ Минздрава РСО – Алания). Объектом исследования стали 70 детей с респираторными аллергиями, получавших стационарное лечение в ГБУЗ РДКБ Минздрава РСО – Алания, и 22 практически здоровых ребенка. Перед исследователями стояла задача установить клиничко-диагностическую значимость комплексного изучения клиничко-лабораторных и иммунологических показателей, а также оценить местный и системный иммунитет детей с респираторными аллергиями.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica с использованием t-критерия Стьюдента. ИЛ-1-бета, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-альфа в сыворотке крови определены с помощью иммуноферментного анализа по общепринятой методике.

При выполнении данной работы были использованы общеклинические методы исследования, проанализирована медицинская документация.

Результаты и обсуждение

Как показали данные анамнеза, в 62% случаев родственники детей страдали аллергическими заболеваниями, что свидетельствовало о предрасположенности к развитию

Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей

Цитокины	Группа больных детей (n = 70)	Группа здоровых детей (n = 22)
ИЛ-8	9,89 ± 0,88 p < 0,05	4,36 ± 0,78
ИФН-альфа	7,2 ± 0,45 p < 0,05	10,25 ± 1,27
ИЛ-1-бета	8,75 ± 0,76 p < 0,05	2,24 ± 0,47
ИЛ-4	3,19 ± 0,3 p < 0,05	0,73 ± 0,35

Примечание. p – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей.

респираторных аллергозов у детей из семей с аллергопатологией.

Основной диагноз обструктивного бронхита установлен в 65% случаев, бронхиальная астма – в 35% случаев. Имела место сопутствующая патология. Так, аллергический ринит выявлен у 35% пациентов, атопический дерматит – у 10%, аллергический конъюнктивит – у 1% больных. Оценка данных и сравнительный анализ проводились между группами больных и здоровых детей. Иммунологические показатели здоровых детей были взяты из предыдущих исследований.

Оценка уровней цитокинов показала достоверное (p < 0,05) повышение содержания ИЛ-8, ИЛ-1-бета и ИЛ-4 и снижение уровня ИФН-альфа в группе больных детей. Сравнительные данные представлены в таблице.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных детей продемонстрировал достоверный рост уровня ИЛ-8, ИЛ-1-бета. Достоверное снижение уровня ИФН-альфа и достоверное увеличение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови детей с респираторными аллергиями свидетельствовали об угнетении клеточных форм защиты и активации дифференцировки CD4-лимфоцитов в сторону Th2, активации В-лимфоцитов, переключении синтеза иммуноглобулинов на синтез IgE.

Таким образом, нарушение иммунореактивности организма, патологические реакции в процессах неспецифической защиты организма, снижение местного и системного



иммунитета у детей с респираторными аллергиями обуславливают необходимость внедрения в педиатрическую практику дополнительных методов лечения данной патологии.

Заключение

В целях улучшения показателей цитокинового профиля необходимо использовать дополнительные методы коррекции респираторных

аллергозов у детей. Схема комплексного лечения должна предусматривать иммунокоррекцию и оценку эффективности проводимой терапии. 🌟

Литература

1. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Юлдашев Б.А., Мухамадиева Л.А. Состояние иммунного статуса у детей с хроническим бронхитом // Педиатрический вестник Южного Урала. 2017. № 1. С. 84–89.
2. Витрищак С.В., Савина Е.Л., Жук С.В., Клименко А.К. Влияние промышленных поллютантов на иммунный и метаболический статус здоровых детей 12–14 лет, проживающих в разных промышленных зонах Луганской области // Актуальная инфектология. 2016. № 3 (12). С. 66–73.
3. Попович Ю.Г. Вторичный иммунодефицит у детей с дисбалансом тяжелых металлов // Педиатрия жане бала хирургиясы. 2014. № 2 (76). С. 27–31.
4. Попович Ю.Г. Иммунный статус детей с повышенным уровнем сенсибилизации к металлам-аллергенам // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014. Т. 14. № 12. С. 117–121.
5. Makieieva N., Malakhova V. Clinical significance of phospholipid levels in exhaled breath condensate in children with wheezing // Современная педиатрия. 2018. № 4 (92). С. 22–26.
6. Умарова З.К., Мамаджанова Г.С., Рахимова У.Х. и др. Опыт вакцинации детей с аллергодерматозами в различные периоды заболевания // Вестник Педагогического университета. 2014. № 5 (60). С. 175–179.
7. Саидов М.З., Амирова П.Ю., Элькун Г.Б., Джамалутдинов Ю.А. Иммуногистохимические показатели местного иммунитета у часто болеющих детей // Иммунология. 2006. Т. 27. № 2. С. 108–112.
8. Руселевич М.В. Медико-социальная проблема респираторных аллергозов в крупном городе // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. Т. 60. № 2. С. 5.
9. Вивчар И.С., Залецкий Н.П. Корреляционные связи показателей иммунного и цитокинового статуса у детей и подростков, больных туберкулезом легких // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 601.
10. Руселевич М.В., Маликова Л.М., Комаров С.Г., Харина Д.В. Медико-социальные факторы формирования респираторных аллергозов пыльцевой этиологии у детей // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. Т. 59. № 1. С. 9.
11. Жерносек В.Ф., Дюбокова Т.П., Соколов Д.В. Препараты интерферона в практике врача // Лечение и профилактика. 2016. № 1 (17). С. 39–44.
12. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 1. С. 9–16.
13. Bacharier L.B., Geha R.S. Molecular mechanisms of IgE regulation // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 2. Pt. 2. P. S547–558.
14. Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия. 2000. № 1. С. 56–65.
15. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.

Indicators of the Cytokine Profile in Children with Respiratory Allergies

T.B. Kasokhov, MD, PhD, Prof.^{1,2}, F.A. Sokhiyeva¹, Z.A. Tsorayeva², A.I. Mazur², A.A. Tsareva²

¹ Institute of Biomedical Reserches of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences

² North Ossetia State Medical Academy

Contact person: Timofey B. Kasokhov, kasohov@mail.ru

Currently, the continued growth of respiratory pathology in children entails a high risk of respiratory allergosis formation, which determines the great importance of studying the factors and mechanisms of the formation of this pathology in childhood. An important role in the pathogenesis of respiratory allergies in children has an imbalance in the level of cytokines that are involved in the processes of allergic inflammation. In most cases, the study of alpha-interferon is of great importance, since violations of its production entail recurrent viral infections, which subsequently leads to the recurrence of respiratory allergies in patients. The aim of the study was to obtain these violations in terms of systemic and local immunity in children, as well as studying the level of cytokines and interleukins in children. The object of the study was 70 children with respiratory allergies and 22 healthy children. Patients underwent a study of clinical, laboratory and immunological parameters, as well as a study of local and systemic immunity of children suffering from respiratory allergies. The results obtained indicate a violation of the immunoreactivity of the body of children with respiratory allergies. Violations in the indicators of the cytokine profile lead to the introduction of additional methods for correcting this pathology in children and the inclusion in the complex treatment of immunocorrection methods and evaluating the effectiveness of the treatment for respiratory allergies in children.

Key words: respiratory allergoses, local immunity, systemic immunity, cytokines, interleukins

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция

Актуальные вопросы пульмонологии

6 ноября 2019, Москва



В программе конференции:

- Дифференциальный диагноз синдрома неразрешающейся пневмонии
- Морфологическая диагностика гранулематозов
- Применение иммунологических маркеров при диагностике инфекций нижних дыхательных путей для принятия решений
- Возможности хирургического лечения буллезной эмфиземы легких
- Вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей
- «Трудный» пациент в пульмонологии
- Одышка у пациента с кардиореспираторной патологией — поиск решения
- Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей
- Внебольничная пневмония: полезные советы и маленькие секреты
- Сопричастность иммунологии к патологии легких
- Внебольничная пневмония у взрослых: новые федеральные клинические рекомендации
- ГЗРБ: внепищеводные проявления. Основы терапии
- Дифференциальный диагноз туберкулеза

Место проведения

г. Москва, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Влияние беременности на течение аллергических заболеваний

Е.В. Передкова, к.м.н., О.В. Себекина, к.м.н.

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekina74@bk.ru

Для цитирования: Передкова Е.В., Себекина О.В. Влияние беременности на течение аллергических заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 37. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-37-18-26

Беременность и аллергические заболевания могут взаимно отягощать друг друга. Однако сегодня, благодаря достижениям современной медицины, благополучно выносить и родить здорового ребенка способны даже женщины с серьезной аллергопатологией.

Ключевые слова: аллергические заболевания, беременность, плод

Несмотря на то что беременность – физиологическое состояние, изменения, связанные с ней, в той или иной степени затрагивают все органы и системы организма. Риск осложнений у беременной, страдающей аллергическим заболеванием, и плода выше, чем у здоровой беременной. Лечение в период гестации – задача непростая. Врач должен ответить на ряд вопросов:

- ✓ возможен ли благополучный исход беременности при имеющемся заболевании?
- ✓ как повлияет беременность на течение заболевания?
- ✓ можно ли назначать необходимые препараты и как отразится их прием на течении беременности и состоянии плода?

Фармакологические эффекты лекарственных средств у матери и плода могут быть различны. Некоторые препараты оказывают отсроченное неблагоприятное воздействие на эмбрион [1]. Плацентарный барьер защищает плод. В результате одни вещества попадают в организм матери,

другие задерживаются или поступают в организм плода после биохимической переработки. Ни одно лекарственное средство, даже при местном применении, не является абсолютно безопасным для плода [1].

Фетоплацентарный комплекс – совокупность двух самостоятельных организмов, взаимодействие между которыми осуществляется через плаценту. Плацента обеспечивает газообмен, выполняет метаболическую, трофическую, эндокринную, выделительную и барьерную функции [1].

Особенности течения аллергических заболеваний во время беременности

Последние десятилетия аллергическая патология представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. Число аллергических заболеваний растет практически в геометрической прогрессии [2]. В настоящее время насчитывается свыше 20% беременных с аллергической патологией.

Изменения функционирования нейроэндокринной системы в период гестации влияют на течение аллергического заболевания. В свою очередь аллергическое заболевание за счет изменений в функционировании иммунной системы отражается на течении беременности. Во время беременности повышается активность Th2-лимфоцитов, активизируется гуморальное звено иммунитета, отмечается угнетение клеточного звена, меняется уровень половых гормонов. На течение заболевания матери могут влиять антигены плода. Увеличивается содержание Th-17, снижается уровень T-регуляторных клеток. При плохо контролируемой бронхиальной астме (БА) не исключено повышение уровней гамма-интерферона и интерлейкина 4 [3]. Физиологические особенности беременности также отражаются на течении аллергического заболевания. Речь идет о таких особенностях, как уплощение диафрагмы, горизонтальное положение сердца, увеличение поперечного размера грудной клетки, некоторое повышение внутригрудного давления, появление или усиление гастроэзофагеального рефлюкса. Увеличение размера матки приводит к уменьшению вертикальных размеров грудной клетки. Кроме того, при беременности имеют место:



- увеличение потребности в кислороде, дыхательного объема, минутной вентиляции легких, альвеолярной вентиляции, уменьшение резервного объема выдоха. Остаточный объем легких приближается к функциональной остаточной емкости. Показатели проходимости бронхов (объем форсированного выдоха за первую секунду и пиковая скорость выдоха) при беременности не меняются [1];
- изменение эндокринного статуса;
- повышение бронхиальной реактивности;
- увеличение проницаемости легочных капилляров;
- воздействие дополнительной стрессовой нагрузки на организм [4].

Как беременность влияет на течение аллергической патологии

Вариант первый: беременность не влияет на течение аллергического заболевания. Пациентка продолжает лечение, наблюдается у врача.

Вариант второй: во время беременности наступает ремиссия заболевания, однако наблюдение, а при необходимости адекватное лечение необходимы.

Вариант третий: на фоне беременности аллергическое заболевание приобретает более тяжелое течение, иногда возникает обострение. Это требует незамедлительных действий врача: назначения адекватной терапии или коррекции уже проводимого лечения, при необходимости госпитализации, дальнейшего пристального наблюдения у аллерголога-иммунолога и акушера-гинеколога.

В настоящее время во всем мире регистрируются снижение уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличение возраста первородящих [1]. Во время беременности возможна манифестация патологии, иногда возникает необходимость в применении лекарственных средств в отсутствие хронического заболевания. Профилактику манифестации аллергических заболеваний или их

обострений следует проводить до наступления беременности, в период беременности и во время родов. Важно проводить мероприятия по элиминации аллергенов и триггеров. В ряде случаев необходимо соблюдать элиминационную или гипоаллергенную диету, отказаться от приема лекарственных препаратов, способных негативно влиять на течение беременности и развитие плода.

При наличии показаний аллергологическое обследование проводят до наступления беременности. После верификации диагноза важно подобрать адекватную базисную терапию, обеспечивающую контроль аллергологического заболевания и предотвращающую обострения. Лечение сопутствующей патологии, санация очагов инфекции обязательны. Доказана связь курения и неблагоприятного исхода беременности (преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного, синдром внезапной смерти младенца, недоношенность). Поэтому, запланировав беременность, женщина должна не просто снизить количество выкуриваемых сигарет, а полностью избавиться от вредной привычки [5].

Аллергические заболевания в период беременности: особенности течения и лечения

Назальные симптомы у беременных требуют уточнения причин их возникновения.

Ринит беременных. Основной симптом – заложенность носа без признаков инфекции дыхательных путей или аллергического воспаления. Наблюдается чаще в течение шести недель беременности и не более двух недель после родов [6]. Основные симптомы: нарушение носового дыхания, дизосмия, ринорея, возможны носовые кровотечения, заложенность в ушах, сухость слизистой оболочки полости носа, парестезии, першение в горле, сухой кашель, нарушение сна, астения.

Существующие гипотезы связывают развитие ринита у бере-

менных с повышением уровней прогестерона и эстрогенов, что в конечном итоге приводит к гиперсекреции, отеку слизистой оболочки носа [6, 7]. Диагностика базируется на анализе жалоб, анамнеза и объективных данных, включающих результаты передней риноскопии, а иногда и микрориноэндоскопии, риноманометрии [7].

Беременные восприимчивы к вирусным и бактериальным инфекциям. В период беременности женщины болеют синуситами в шесть раз чаще, чем в остальные периоды жизни [6, 7]. Лечение гормонального ринита беременных, различных инфекционных осложнений занимают традиционно оториноларингологи.

Аллергический ринит (АР) – еще одна причина появления у беременной назальных симптомов. АР – воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция в слизистой оболочке носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды. Причиной АР являются экзоаллергены: пыльцевые, аллергены клещей домашней пыли, эпидермальные, грибковые, иногда лекарственные и пищевые.

АР часто сочетается с БА, острым или хроническим риносинуситом, средним отитом. АР встречается у 20–30% беременных и может осложнять течение беременности [7, 8]. Эндокринные сдвиги способны влиять на степень тяжести АР и степень назальной обструкции [8]. Как правило, у беременных АР протекает в более тяжелой форме и характеризуется практически постоянной ринореей, заложенностью носа, бессонницей, частыми эпизодами чихания, слезотечением, гиперемией склер, зудом в носу, зудом глаз и век, светобоязнью, снижением обоняния, головной болью [9].

В период беременности дифференциальной диагностики требуют аллергический ринит, гормональный ринит, инфекционный ринит, медикаментозный ринит.



Обычно диагноз верифицируется при совместных усилиях оториноларинголога и аллерголога. Для подтверждения аллергической природы ринита проводится специфическая диагностика, которая помимо анализа анамнеза включает кожное тестирование, а в ряде случаев провокационные тесты. Во время беременности тесты *in vivo* выполнять не следует. Имеющиеся лабораторные тесты позволяют выявить наличие специфических IgE-антител к подозреваемым аллергенам.

Лечение аллергического ринита

Традиционно в схему лечения АР входят элиминация причинно-значимого аллергена, проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), фармакотерапии, образование пациентов.

Элиминационные мероприятия необходимы при любых проявлениях аллергии. В ряде случаев устранение контакта с аллергеном (исключение контакта с животным, переезд из дома, где присутствует плесень) постепенно приводит к полному купированию или снижению интенсивности симптомов. Такие мероприятия могут помочь снизить объем проводимой фармакотерапии, что в период беременности особенно важно.

Во время беременности и в период грудного вскармливания можно использовать средства, обладающие барьерной функцией. Назаваль – мелкодисперсный порошок целлюлозы, образующий в полости носа защитную гелеобразную пленку, препятствующую проникновению аллергенов. Препарат восстанавливает мукоцилиарный клиренс, нормализует реснитчатый эпителий. Превалин – средство, состоящее из инертных компонентов (масел, эмульгаторов), создающих в полости носа защитный барьер. Существуют также микроаспираторы, которые размещаются в носовых ходах и препятствуют контакту слизистой оболочки с экзоаллергенами. Использование воздухоочи-

стителей, противоаллергенных чехлов для постельных принадлежностей, удаление из квартиры «пылесборников» позволяет снизить уровень домашних аллергенов.

Крайне важно исключить воздействие триггерных факторов (активное и пассивное курение, инфекционные агенты и др.). Гастроэзофагеальный рефлюкс, нередко возникающий в третьем триместре беременности, может способствовать манифестации симптомов ринита и БА или нарастанию симптоматики.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Доказано, что АСИТ респираторными аллергенами позволяет контролировать симптомы и предотвращать обострение аллергии [10]. На текущий момент достоверной информации о тератогенном влиянии АСИТ нет [11, 12]. В ретроспективных исследованиях подтверждена безопасность АСИТ во время беременности, повышения частоты осложнений у беременных на фоне АСИТ не зарегистрировано [13–16]. Однако нельзя исключать возможность развития тяжелых реакций анафилактики, опасных самопроизвольным абортom, преждевременными родами, летальным исходом беременной [14].

АСИТ в период беременности не назначают. При наступлении беременности в фазе проведения поддерживающей терапии аллергенами врач оценивает возможную пользу АСИТ и, исходя из общего состояния пациентки и ее согласия, решает вопрос о продолжении лечения [11]. Лечение строго индивидуально, беременная чаще, чем до наступления беременности, посещает врача-аллерголога.

АСИТ не проводят в период грудного вскармливания. На текущий момент клинические данные о применении АСИТ во время лактации отсутствуют. Вопросы, касающиеся проведения АСИТ в период беременности и грудного вскармливания, требуют дальнейшего изучения.

Фармакотерапия

Основное правило применения лекарственных средств при беременности – соблюдение оптимального соотношения между пользой от его применения и риском развития побочного действия на плод. Однако не всегда имеется полная информация о безопасности препаратов [17, 18]. Большинство лекарственных средств проникают через плаценту и потенциально могут вызвать фармакологические эффекты у плода. Количество препарата, проникающего через плаценту, зависит от его терапевтической дозы, кратности введения и способа применения. Очевидно, что беременным с АР предпочтительно назначать препараты с низкой общей биодоступностью и использовать их эндоназально. Лекарственные средства назначают, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Для обозначения потенциальной опасности препарата для плода применяют классификации категорий риска при беременности. Первая классификация FASS была введена в Швеции, затем появилась классификация Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Позже на их основе была разработана австралийская классификация ADEC. Между классификациями существуют определенные разногласия, например в определении категорий, соотношения тератогенности, фетотоксичности, постнатальных осложнений. Наиболее широкое распространение получила классификация FDA. В настоящее время она претерпевает существенные изменения. Для уточнения возможности применения лекарственного средства у беременных следует ориентироваться на инструкцию к его применению.

При АР у беременных по показаниям могут использоваться антигистаминные препараты (АГП), интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), кромоны, антилейкотриеновые препараты и с большой осторожностью местные деконгестанты.



Антигистаминные препараты

Данная группа препаратов используется при АР любой степени тяжести. Результаты ряда наблюдений по использованию АГП в первом триместре не выявили связи между их приемом и возникновением врожденных уродств у детей [8, 19]. Показано отсутствие тератогенного риска АГП [19]. Лоратадин и цетиризин безопасны для беременных, их применение не связано с риском развития серьезных врожденных пороков [20]. Метаанализ десяти исследований не выявил серьезных пороков развития или других неблагоприятных воздействий на плод у женщин, принимавших АГП, по сравнению с контрольной группой [21]. Однако АГП используют только начиная со второго триместра, в случае крайней необходимости, когда ожидаемая польза для беременной превышает риск для плода. При выборе препаратов предпочтение отдают АГП второго поколения лоратадину, дезлоратадину, цетиризину, левоцетиризину.

Кромоны

Кромонгликат натрия имеет короткий период полувыведения и обладает низкой биодоступностью (после интраназального применения в системный кровоток попадает менее 7% дозы). Небольшое количество препарата проникает в грудное молоко. Это необходимо учитывать, назначая лечение в период лактации [22]. Кромоны характеризуются невысокой эффективностью, их назначение оправданно лишь при легких формах АР.

Интраназальные глюкокортикостероиды

Результаты исследований применения ИнГКС в период гестации не продемонстрировали связи между их использованием и развитием врожденных пороков [23]. ИнГКС нового поколения характеризуются минимальной биодоступностью (< 0,1% у мометазона фууроата и < 0,5% у флутиказона фууроата). Анализ

долгосрочных результатов не проводился. Но назначение препаратов считается обоснованным, когда потенциальная польза от их применения превышает риск [7]. Современные ИнГКС можно использовать в период беременности, если до ее наступления они позволяли контролировать течение заболевания [23].

Антилейкотриеновые препараты

Эффективность антилейкотриеновых препаратов при АР доказана. Согласно инструкции, монтелукаст можно применять в период гестации и грудного вскармливания, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Безопасность зафирлукаста при беременности не подтверждена. Препарат выделяется с грудным молоком. Поэтому, если есть необходимость в его применении, грудное вскармливание должно быть прекращено. Безопасность этой группы препаратов требует дальнейшего изучения.

Деконгестанты

Нежелательные эффекты деконгестантов обусловлены их быстрым всасыванием и способностью повышать артериальное давление. При длительном использовании высок риск развития медикаментозного ринита, усугубляющего течение и АР, и беременности. Все системные деконгестанты, кроме псевдоэфедрина, оказывают тератогенное действие. Тератогенное действие топических форм не доказано. Несмотря на это, применение интраназальных деконгестантов в период беременности может быть исключительно ситуационным [7].

Ирригационные процедуры

В ряде случаев использование разнообразных способов промывания и орошения полости носа солевыми растворами позволяет избежать назначения лекарственных средств или свести их применение к минимуму. Способы подробно описаны в методических рекомендациях для врачей [7].

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма – одно из самых распространенных заболеваний. Заболеваемость БА варьируется от 1 до 8% в зависимости от региона мира. Анализ исследований, проведенных в разных странах, свидетельствует, что около 10% беременных имеют БА [24, 25]. Постулат «беременная дышит за двоих» говорит о серьезности проблемы. БА не является противопоказанием к беременности, но рассматривается как беременность риска.

При своевременном назначении адекватной базисной терапии женщины даже с тяжелым течением БА благополучно вынашивают и рожают здоровых детей [26]. Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, что требует пристального наблюдения за пациентками, а иногда и пересмотра схемы лечения. По мнению экспертов, примерно у трети женщин в период гестации течение БА ухудшается, у трети становится менее тяжелым, у оставшейся трети не меняется. Как правило, течение тяжелой БА ухудшается. Плохо контролируемая астма негативно влияет на плод, приводит к перинатальной смертности, увеличению риска преждевременных родов и низкому весу ребенка при рождении, преэклампсии. Установлена связь между обострением БА во время беременности и неблагоприятными неонатальными исходами (врожденные пороки развития, неонатальная смерть, гестационный диабет, предлежание плаценты, кесарево сечение). Для детей, рожденных матерями, у которых во время беременности БА адекватно контролировалась, общий прогноз в перинатальном периоде сопоставим с прогнозом для детей, рожденных здоровыми женщинами [3].

Механизмы, ответственные за изменение течения БА во время беременности, не до конца



понятны. Как известно, при беременности помимо иммунологических сдвигов и изменения гормонального фона меняется вентиляционная способность легких [1]. Изучается влияние антигенов плода на течение БА у матери. По некоторым данным, даже пол ребенка имеет значение: у беременных с плодом женского пола симптомы астмы утяжеляются [3]. Риск преждевременных родов значительно выше в группе больных с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания [27, 28]. Отсутствие активного лечения ассоциируется с повышенным риском низкого веса ребенка при рождении, преждевременными родами, преэклампсией [29].

Обострение БА чаще возникает и тяжелее протекает у курящих беременных. Ожирение не только влияет на тяжесть обострения БА, но связано с различными внелегочными осложнениями (преэклампсия, гестационный диабет, гестационная гипертензия). Именно в этих группах больных отмечалось увеличение перинатальной смертности на 35%, чаще встречалось рождение недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении [28]. Изучено влияние течения БА во время беременности на риск возникновения БА у ребенка в первые десять лет жизни. Оказалось, что этот риск у ребенка, рожденного женщиной, у которой во время беременности имела место БА неконтролируемого среднетяжелого или тяжелого течения, повышается в 1,27 раза по сравнению с детьми, у матерей которых во время беременности наблюдалась БА контролируемого течения. У матерей с легким контролируемым или среднетяжелым контролируемым течением БА увеличения подобного риска не зафиксировано [29].

Особенности фармакотерапии БА

Основной постулат: БА в период беременности необходимо контролировать хорошо подобранной терапией [24, 30]. Традиционная

ступенчатая терапия должна соответствовать уровню контроля БА. Если пациентка до беременности получала терапию, с помощью которой удавалось контролировать заболевание, с наступлением беременности целесообразно эту терапию продолжить. Исходя из рекомендаций GINA 2017 г., при достижении и поддержании стойкого контроля заболевания доза препарата сохраняется до благополучного окончания беременности. Показано, что лечение ингаляционными ГКС, бета-2-агонистами, антилейкотриеновыми препаратами, теофиллином не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода. Основные задачи заключаются в достижении контроля симптомов заболевания и поддержании нормальной функции легких. Контроль за состоянием матери и плода предполагает не только регулярные визиты к гинекологу, но и наблюдение у аллерголога. Аллерголог проводит мониторинг функции легких, анализирует пикфлоуметрию, оценивает адекватность базисной терапии, выявляет факторы, вызывающие обострение БА. Принципиальные подходы к лечению БА у беременных не отличаются от таковых в общей популяции. Гипоксия плода – основная опасность. Поэтому объем базисной терапии должен быть достаточным, чтобы препятствовать ее развитию. Предпочтение отдается топическим препаратам [28].

Селективные бета-2-агонисты

Контролируемое применение селективных бета-2-агонистов не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода [28]. Данных о возможности негативного влияния бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА), а именно формотерола и сальметерола, на течение беременности и родов не получено [31]. Беременным противопоказаны эфедрин и содержащие его препараты, которые из-за спазма сосудов матки могут приводить к развитию или усугублению гипоксии плода.

Ингаляционные антихолинергические препараты короткого действия

К этой группе препаратов относятся ипратропия бромид и окситропия бромид. Ипратропия бромид менее эффективен в купировании бронхоспазма, чем бета-2-агонисты короткого действия. Бронхолитический эффект развивается медленно и начинает проявляться с 30–40-й минуты.

Глюкокортикостероиды

При необходимости назначения препаратов системного действия при тяжелом обострении БА предпочтение отдают преднизолону, концентрация которого после прохождения через плаценту снижается в восемь раз [1].

Для базисной терапии БА используют ингаляционные ГКС (ИГКС). Результаты исследований [31, 32] показали, что различий в эффективности и безопасности будесонида и флутиказона у беременных нет. В отечественном наблюдательном исследовании анализировали изменения характера терапии и течение беременности. Частота осложнений беременности (гипертензия, угроза прерывания беременности, тяжелая преэклампсия) значительно уменьшилась в условиях полноценного контроля БА. Авторы показали, что терапия ИГКС/ДДБА не только обеспечивает хороший контроль заболевания, но и снижает частоту осложнений беременности. Токсического эффекта ДДБА не зафиксировано [32]. Если пациентка до беременности использовала какой-либо ИГКС и ее состояние хорошо контролировалось, терапию менять не следует. Но если во время беременности необходимость в ИГКС возникла впервые, предпочтение отдают будесониду.

Кромоны

Препараты кромоглициевой кислоты, недокромила натрия используются при БА легкого течения.

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты обладают слабым бронхоли-



тическим действием, уменьшая интенсивность воспаления в слизистой оболочке бронхов. Клинически это проявляется не только снижением интенсивности симптомов БА, но и уменьшением частоты обострений БА.

Производные теофиллина

Производные теофиллина могут использоваться при обострении БА. Важный момент: теофиллин проникает через плаценту и его концентрация в крови плода сопоставима с материнской. Не следует забывать и о снижении клиренса теофиллина в третьем триместре. С учетом этих данных при назначении теофиллина надо контролировать его концентрацию в крови.

Крапивница и ангиоотек

Крапивница и ангиоотек могут возникать по разным причинам на любом сроке беременности. Это может быть аллергическая реакция при контакте с «виновным» аллергеном (лекарственное средство, пищевой продукт, ужаление или укусы насекомых). Не исключено развитие реакции неаллергической гиперчувствительности на фоне применения препаратов, обладающих свойствами гистаминолиберации или активации системы комплемента, при употреблении продуктов, богатых биогенными аминами, содержащих красители и определенные консерванты. Некоторые пациентки страдают хронической спонтанной крапивницей. Диагностика крапивницы, определение степени тяжести и активности проводятся в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [33].

Алгоритм лечения крапивницы предполагает выявление и исключение причин и триггеров, проведение гипоаллергенной или элиминационной диеты, назначение фармакотерапии в зависимости от тяжести состояния, распространенности и локализации процесса. По показаниям назначают АГП. Их используют в тех случаях, когда польза для беременной превышает риск для плода. Клинические

рекомендации по крапивнице допускают применение у беременных АГП второго поколения и не рекомендуют АГП первого поколения. АГП имеют существенные ограничения по использованию в первом триместре. В тяжелых случаях по строгим показаниям применяют системные ГКС коротким курсом в минимальных дозах. Препаратами выбора в таких ситуациях считаются преднизолон и метилпреднизолон (низкий коэффициент прохождения через плаценту) [2, 4]. Не рекомендуется назначать триамцинолон (риск миопатии) и препараты длительного действия дексаметазон и бетаметазон [2]. Категорически запрещено применение депонированных ГКС. Обсуждается вопрос о возможности применения омализумаба [33].

Атопический дерматит

По данным большинства исследователей, у 25% беременных с атопическим дерматитом (АтД) состояние улучшается, у 25% остается без существенных изменений, у 50% (по другим данным, у 61%) наблюдается ухудшение течения заболевания. Более тяжелое течение АтД или его обострение связывают с повышением уровня прогестерона, кортизола, хорионического гонадотропина, действием прогестерона на выработку цитокинов и медиаторов воспаления, активацией гуморального и угнетением клеточного звена иммунитета. Определенную роль в изменении течения АтД играют трофические процессы в коже, изменение метаболизма жирных кислот, усиление кровотока в коже, психогенные факторы [34]. Клиническая картина АтД у беременных не отличается от таковой в общей популяции. Клиническая форма, распространенность, степень тяжести, стадия болезни верифицируются в соответствии с клиническими рекомендациями [35]. Следует проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний (себорейный дерматит, аллергический контактный

дерматит, чесотка, ихтиоз, псориаз, лишай Видаля, микробная экзема, розовый лишай Жильбера, дерматофитии, ранняя стадия лимфомы кожи, герпетический дерматит Дюринга, синдром Вискотта – Олдрича, эритродермия) [35].

Рекомендуется соблюдать специфическую гипоаллергенную или индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением продуктов в случае пищевой аллергии. В быту необходимо создать гипоаллергенные условия (элиминация клещей домашней пыли, при пыльцевой сенсибилизации – пыльцы), рекомендуется уменьшить воздействие провоцирующих факторов (потливость, резкие колебания температуры, ношение грубой одежды, загрязнение и др.). Лечение направлено на достижение клинической ремиссии, устранение или уменьшение воспаления, предупреждение вторичного инфицирования, увлажнение, смягчение кожи.

Увлажняющие, питающие средства (эмоленты) следует применять несколько раз в день, в достаточном количестве. Используют увлажняющие средства для ванн, заменители мыла.

Топические ГКС (ТГКС) в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями являются препаратами первой линии при АтД. ТГКС (нефторированные) назначают беременным только по строгим показаниям. Как известно, воздействие ГКС на плод зависит от трансплацентарного пассажа препарата. Гидрокортизон считается безопасным из-за высокого метаболизма в плаценте и минимального проникновения в плод [36]. Показано, что 10–12% преднизолон проникает через плаценту. В то же время дексаметазон, метилпреднизолон, бетаметазон меньше метаболизируются в плаценте и достигают плода в 67,5, 45 и 30% случаев соответственно [37]. Мометазон связывается с белками плазмы, и его свободная фракция в 10–20 раз ниже по сравнению с другими ГКС, что



должно приводить к более низкому проникновению через плаценту [37]. В наблюдательных исследованиях не установлено связи между применением беременными ТГКС и неблагоприятными исходами беременности (способ родов, врожденные дефекты, преждевременные роды, гибель плода) [37].

В материалах обновленного руководства Европейского дерматологического форума указано, что применение сильных и очень сильных ТГКС (на основании классификации потенциальной активности) в высоких дозах может ассоциироваться с увеличением риска низкого веса ребенка при рождении.

Системный эффект ТГКС усиливается при использовании окклюзивных повязок, увлажнении кожи, нанесении на большие площади, длительном применении. Усиливается всасывание и при нанесении препаратов на участки тонкой кожи (лицо, веки, гениталии, складки).

Эксперты рекомендуют использовать слабые или средние по классификации потенциальной активности ТГКС, сильные и очень сильные ГКС применять в качестве терапии второй линии, назначать можно на короткий период (опасность низкого веса ребенка при рождении). Высокая биодоступность системных ГКС и высокий потенциал фетотоксичности ограничивают их применение. Опасность неблагоприятных явлений возрастает, если обрабатываются участки кожи с высокой абсорбцией (веки, гениталии, складки). При поражениях кожи, когда нарушен кожный барьер, риск побочных явлений выше. Пока нет данных о взаимосвязи липофильных ГКС с хорошим терапевтическим индексом (мометазона фураат, флутиказона пропионат, метилпреднизолон ацепонат) и меньшим риском низкого веса ребенка при рождении. Теоретически такая взаимосвязь возможна, тем не менее для окончательных выводов требуются дальнейшие наблюдения [37].

Топические ингибиторы кальциневрина

К этой группе относят такролимус и пимекролимус – нестероидные клеточно-селективные ингибиторы кальциневрина. Препараты обладают локальной иммунотропной активностью. Опыт использования данных препаратов у беременных ограничен и не позволяет оценить их безопасность. Кормящим женщинам не рекомендуют применять топические ингибиторы кальциневрина.

Антигистаминные препараты

Роль гистамина при АтД остается неясной. Установлено, что кожный зуд при этом заболевании в большей степени опосредован нейрпептидами и цитокинами. Однако в силу многолетнего опыта применения АГП их назначают при АтД. Эти препараты беременным назначают, только сопоставив пользу и риск, со второго триместра.

Системные ГКС

Системные ГКС применяют по строгим показаниям, в тяжелых случаях, коротким курсом. Препараты выбора – преднизолон и метилпреднизолон из-за их относительно умеренного проникновения через плаценту. Противопоказано назначение депонированных форм ГКС.

В период беременности у женщин, не страдающих аллергическими заболеваниями, могут возникнуть гестационные зудящие дерматозы. Механизмы их развития недостаточно изучены. Одной из возможных причин считают рецидивирующий холестаза.

К неаллергическим дерматозам относят:

- зуд беременных (2,5% женщин), чаще во втором и третьем триместрах, не сопровождается патологическими элементами на коже;
- почесуху беременных. Беспокоит около 2% женщин, наблюдается на 25–30-й неделе беременности. На коже кроме зуда появляются эритематозные папулы;
- полиморфный дерматоз беременных (синонимы – бляшеч-

ный дерматоз беременных, зудящий уртикарно-папулезный дерматоз). Возникает у 0,5% беременных. Ведущий симптом – зуд в области живота, груди, высыпания в виде отечных папул, бляшек, появляются стрии. Процесс манифестирует, как правило, на 36-й неделе, развивается в течение одной-двух недель, регрессирует через 7–10 дней после родов.

Гестационные дерматозы не оказывают негативного влияния на плод. Используют увлажняющие, питающие средства, в тяжелых случаях ТГКС, хотя их эффективность при этой патологии убедительно не доказана [4].

Анафилактические реакции

Анафилаксия – тяжелая, угрожающая жизни, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти. Анафилактический шок считается наиболее тяжелым проявлением анафилаксии [38]. Причины возникновения анафилаксии у беременных те же, что и в общей популяции. Аллергенами могут быть пищевые продукты (арахис, лесные орехи, моллюски, рыба, молоко, яйцо птиц), лекарственные средства (бета-лактамы и другие антибиотики, противовирусные, противогрибковые, иные антибактериальные средства, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, фолиевая кислота, вакцины, препараты, используемые при анестезии, оперативных вмешательствах), яд жалящих насекомых. Возможно развитие тяжелых реакций на укусы кровососущих насекомых. Встречается анафилаксия, обусловленная аллергенами латекса. К причинам иммунологической анафилаксии относят физические упражнения, воздействие холодного воздуха или воды, этанола, лекарственных аминолибераторов. Биогенные амины, присутствующие в пище, пептоны, растительные лектины, грибковые контаминанты также могут инициировать анафилакти-



ческие реакции. Идиопатическая анафилаксия диагностируется, когда не удается выявить триггер. Не последнюю роль играет сопутствующая патология. Тяжелее протекает анафилаксия у пациентов с atopическими заболеваниями. В качестве фактора риска анафилаксии рассматривают сердечно-сосудистую патологию, мастоцитоз, пролиферативные процессы, недостаточность надпочечников. На тяжесть анафилаксии могут влиять принимаемые препараты: седативные, нейролептики, бета-адреноблокаторы, этанол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, психоактивные вещества [39].

Анафилаксию следует отличать от генерализованной крапивницы, приступа бронхиальной астмы, обморочного состояния после болезненных инъекций, нервно-психического перенапряжения, панической атаки, аспирации инородного тела, других видов шока, у беременных еще и от ларингопатии в конце потужного периода, эмболии околоплодными водами. Анафилаксия, особенно анафилактический шок, в период беременности представляет огромную опасность и для женщины, и для плода, поскольку сопровождается тяжелыми дыхательными, сердеч-

но-сосудистыми расстройствами. Как следствие – спазм сосудов матки, гипоксия плода, маточное кровотечение, нередко гибель плода [40].

К осложнениям анафилаксии у беременных относятся:

- выкидыш или преждевременные роды;
- отслойка плаценты;
- кровотечение;
- тромбообразование.

Оказывая помощь при анафилаксии, следует помнить, что речь идет о спасении жизни двух пациентов – матери и плода. Скорость оказания медицинской помощи – критический фактор. Помощь беременной при анафилаксии оказывают в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по анафилаксии и анафилактическому шоку [39]. При анафилаксии требуется не только незамедлительное введение адреналина, но и обеспечение высокопоточной кислородотерапии. Проведение сердечно-легочной реанимации на большом сроке беременности затруднено (увеличение реберного угла за счет беременной матки, нарастающее потребление кислорода, быстрое развитие ацидоза, снижение остаточной емкости легких приводят к десатурации) [40].

При возникновении анафилаксии в период беременности необходим непрерывный мониторинг состояния матери и плода. Иногда требуется экстренное кесарево сечение [41].

Анафилаксия – тяжелая патология с опасными последствиями для женщины и плода. Поэтому роль профилактических мероприятий (своевременная консультация аллерголога, элиминация аллергенов и триггеров, назначение лекарственных средств только по показаниям) переоценить сложно. При выявлении аллергии к лекарственным препаратам на титульном листе истории болезни обязательно указывается соответствующая информация. Пациентке выдают паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием сведений о выявленных аллергенах.

Заключение

Наличие аллергического заболевания у женщины не повод для отказа от беременности. Крайне важно, чтобы диагностика и лечение заболевания были проведены до наступления беременности. Лечение должно быть обоснованным, адекватным, безопасным и осуществляться под постоянным контролем врача. 🌟

Литература

1. Архипов В.В., Валеев Р.Ш., Махмутходжаев А.Ш. и др. Заболевание легких при беременности. М.: Атмосфера, 2002.
2. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010.
3. Namazy J.A., Schatz M. Asthma in pregnancy. Global atlas of asthma, 2013. P. 68–70.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 570–581.
5. Суховская О.А. Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 2-1. С. 30–32.
6. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // Российский аллергологический журнал. 2006. № 1. С. 6–12.
7. Носуля Е.В., Черных Н.М. Нарушение носового дыхания у беременных (патогенез и лечение). М., 2012.
8. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // Drug Saf. 2005. Vol. 28. № 8. P. 707–719.
9. Passalacqua G. Allergic rhinitis in women // Womens Health (Lond.). 2007. Vol. 3. № 5. P. 603–611.
10. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Аналитический обзор международных и отечественных позиционных документов // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 1. С. 24–32.
11. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Клинические противопоказания к АСИТ // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 2. С. 10–21.
12. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии / Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 302–316.
13. Webster W.S., Freeman J.A. Prescription drugs and pregnancy // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 6. P. 949–961.

14. *Simons F.E., Schatz M.J.* Anaphylaxis during pregnancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130. № 3. P. 597–606.
15. *Shaikh W.A., Shaikh S.W.* A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 6. P. 741–743.
16. *Oykhman P., Kim H.L., Ellis A.K.* Allergen immunotherapy in pregnancy // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015. Vol. 11. ID31.
17. *Trønnes J.N., Lupattelli A., Nordeng H.* Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017. Vol. 26. № 7. P. 802–811.
18. *Ballantyne A., Pullon S., Macdonald L. et al.* The experiences of pregnant women in an interventional clinical trial: Research In Pregnancy Ethics (RIPE) study // *Bioethics.* 2017. Vol. 31. № 6. P. 476–483.
19. *Kar S., Krishnan A., Preetha K., Mohankar A.* A review of antihistamines used during pregnancy // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012. Vol. 3. № 2. P. 105–108.
20. *Gonzalez-Estrada A., Geraci S.A.* Allergy medications during pregnancy // *Am. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 352. № 3. P. 326–331.
21. *Golembesky A., Cooney M., Boev R. et al.* Safety of cetirizine in pregnancy // *J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 38. № 7. P. 940–945.
22. *Gluck C., Gluck P.A.* Asthma controller therapy during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. № 2. P. 369–380.
23. *Yawn B., Knudtson M.* Treating asthma comorbid allergic rhinitis in pregnancy // *J. Am. Board Fam. Med.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 289–298.
24. *Ненашева Н.М.* Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
25. *Murphy V.E., Jensen M.E., Gibson P.G.* Asthma during pregnancy: exacerbations management, and health outcomes for mother and infant // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 38. № 2. P. 160–173.
26. *Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др.* Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал.* 2006. № 1. С. 21–29.
27. *Murphy V.E., Namazy J.A., Powell H. et al.* A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma // *VJOG.* 2011. Vol. 118. № 11. P. 1314–1323.
28. *Ivancsó I., Bohács A., Eszes N. et al.* Asthma in pregnancy // *EMJ Respiratory.* Budapest: Department of Pulmonology, Semmelweis University. 2013. № 1. P. 92–100.
29. *Martel M.J., Rey E., Beauchesne M.F. et al.* Control and severity of asthma during pregnancy are associated with asthma incidence in offspring: two-stage case – control study // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. № 3. P. 579–587.
30. *Фассахов Р.С.* Бронхиальная астма при беременности / *Респираторная медицина.* 2-е изд. 2017. Т. 2. С. 521–527.
31. *Cossette B., Beauchesne M.F., Forget A. et al.* Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 112. № 5. P. 459–464.
32. *Лаврова О.В., Петрова М.А., Федосеев Г.Б.* Особенности лечения бронхиальной астмы в период беременности // *Российский аллергологический журнал.* 2019. Т. 16. № 2. С. 14–19.
33. *Федеральные клинические рекомендации.* Крапивница. М., 2018. С. 6–28.
34. *Монахов К.Н., Холодилова Н.А.* Особенности ведения пациенток с обострением атопического дерматита на фоне беременности // *Фарматека.* 2018. № S1. С. 47–51.
35. *Федеральные клинические рекомендации.* Атопический дерматит / *Клинические рекомендации. Аллергология и иммунология.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 137–159.
36. *Murphy V.E., Clark S.J., Donald I.R. et al.* Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974. Vol. 118. № 4. P. 538–541.
37. *Chi C.C., Kirtschig G., Alerer W.* Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. Vol. 31. № 5. P. 761–773.
38. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактического шока // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 52–68.
39. *Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др.* Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах // *Фарматека.* 2013. № S1. С. 8–16.
40. *Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г.* Анафилактический шок в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). Чита, 2016.
41. *Астафьева Н.Г., Ненашева Н.М.* Анафилаксия // *Респираторная медицина.* 2-е изд. 2017. Т. 3. С. 439–460.

The Effect of Pregnancy on the Course of Allergic Diseases

Ye.V. Peredkova, PhD, O.V. Sebekina, PhD

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Oksana V. Sebekina, sebekina74@bk.ru

Pregnancy and allergic diseases can mutually burden each other. However, today, thanks to the modern medicine achievements, even the women with serious allergopathology can safely carry and give birth to a healthy child.

Key words: allergic diseases, pregnancy, fetus

13/11/19



**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

09:00 – 18:00

**Москва, Пречистенка, 16
Центральный дом ученых РАН**

Научные руководители:

Горячкина Людмила Александровна
Доктор медицинских наук, профессор

Борзова Елена Юрьевна
Доктор медицинских наук, профессор

Лысенко Марьяна Анатольевна
Доктор медицинских наук

Пампура Александр Николаевич
Доктор медицинских наук, профессор

Фомина Дарья Сергеевна
Кандидат медицинских наук, доцент

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru



Фиксированные комбинации топических противоаллергических средств в достижении контроля симптомов аллергического ринита

Аллергический ринит существенно снижает качество жизни пациентов и требует постоянного применения лекарственных препаратов. Адекватная медикаментозная терапия позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и повысить качество жизни пациентов. В рамках 15-го Международного междисциплинарного конгресса по аллергологии и иммунологии состоялся симпозиум, посвященный современным методам лечения аллергического ринита с использованием фиксированных комбинаций интраназальных противоаллергических и противовоспалительных средств.



Профессор, д.м.н.
А.С. Лопатин

Симпозиум открыл президент Российского общества ринологов, профессор, д.м.н. Андрей Станиславович ЛОПАТИН. Он отметил, что принципы диагностики и лечения аллергического ринита (АР) отражены в современных клинических рекомендациях и согласительных международных документах. Основным докумен-

Лекарственная терапия аллергического ринита: место фиксированных комбинаций в международных и российских клинических рекомендациях

том признано руководство ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму). В 2018 г. под эгидой Американской академии оториноларингологии – хирургии головы и шеи (AAO – HNS) с участием международных экспертов в оториноларингологии и аллергологии подготовлен согласительный документ по проблеме аллергического ринита ICAR-AR (International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic Rhinitis)¹.

Российские национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению АР были разработаны экспертами Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)².

Аллергический ринит занимает одно из ведущих мест в структу-

ре аллергических заболеваний во всем мире. В Западной Европе распространенность АР составляет 23–30%, в США – 12–30%. При этом данные варьируются в зависимости от методологии, дефиниций, географических условий и сезонности. Самая высокая заболеваемость (до 75%) зарегистрирована в Бразилии, самая низкая – на Тайване³. Распространенность АР в России зависит от региона. Так, если заболеваемость в Санкт-Петербурге составляет 10%, Москве – 17,5%, то в Волгодонске – 35%, Новосибирске – 33,3%, Томске – 28,8%⁴. Последние годы отмечается рост заболеваемости среди детской популяции в Центральной России⁵.

Аллергический ринит не только снижает качество жизни больных, но также влияет на профессиональную деятельность и спо-

¹ Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis // Int. Forum Allergy Rhinol. 2018. Vol. 8. № 2. P. 108–352.

² Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2013.

³ Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42. № 2. P. 186–207.

⁴ Лопатин А.С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: ЛитТерра, 2013.

⁵ Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.



Сателлитный симпозиум компании Glenmark

способность к обучению. У больных сезонным интермиттирующим АР, вызванным сенсibilизацией пылью амброзии, в течение восьмичасового рабочего дня регистрируется 96 неточностей, оплошностей и ошибок профессионального характера⁶.

Кроме того, доказано влияние антигистаминных препаратов (АГП) на способность к вождению автомобиля. Наличие симптомов АР у пациентов и получаемое ими лечение приравниваются к наличию примерно 0,03–0,05% алкоголя в крови. То есть пациенты с АР предрасположены к дорожно-транспортным происшествиям в большей степени, чем здоровые лица⁷.

Несмотря на стремление пациентов с АР избавиться от мучительных симптомов, более половины из них не обращаются к врачу, предпочитая самостоятельно лечиться безрецептурными препаратами (назальными деконгестантами)⁸.

Как известно, основным принципом лечения АР является контроль симптомов. Достижению контроля способствует ступенчатая терапия. Каждая ступень предусматривает разные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Для контроля симптомов АР применяются пероральные и топические (интраназальные) АГП, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, интраназальные ГКС. Согласно рекомендациям ARIA, больным АР не рекомендуется назначать АГП первого поколения в силу их седативного и кардиотоксического эффектов.

Безусловно, гистамин в патогенезе АР играет важную, но далеко

не последнюю роль. Он участвует практически во всех механизмах ранней фазы аллергического ответа и способствует развитию симптомов АР (зуд, раздражение, приступы чихания, выделения из носа). В развитии поздней фазы аллергической реакции задействован и ряд других медиаторов, продуцируемых клетками – участниками воспаления. Поэтому лечение больных АР предполагает применение многофункциональных препаратов, характеризующихся не только антигистаминным действием.

В соответствии с международными рекомендациями ICAR-AR, интраназальные ГКС демонстрируют преимущество перед другими методами лечения и считаются препаратами первой линии терапии АР. Курсы лечения при АР должны быть адекватными по дозе и длительности: при обострении заболевания – не менее 200 мкг/сут, при тяжелых формах – 400 мкг/сут в течение не менее двух-трех месяцев¹.

Поскольку при длительном применении интраназальных ГКС повышается риск развития системных эффектов, при выборе препарата необходимо ориентироваться на показатели его системной биодоступности. Пациентам с АР целесообразно назначать интраназальные ГКС с минимальной биодоступностью. Самыми низкими показателями системной биодоступности характеризуются мометазона фуоат и циклезонид⁹. Таким образом, интраназальные ГКС одинаково эффективны при аллергическом риноконъюнктивите, существенно отличаются по системной биодоступности и про-

филю безопасности. Эти различия необходимо учитывать в случае применения интраназальных ГКС в высоких дозах, длительными курсами, а также у детей, в период постменопаузы и т.д.

От лечения пациенты с АР ожидают быстрого эффекта, полного контроля симптомов, восстановления качества жизни и удобства применения. Для контроля симптомов АР помимо интраназальных ГКС используют интраназальные АГП, способствующие быстрому наступлению эффекта. Речь идет об азеластине и левокабастине в форме назального спрея и глазных капель¹⁰.

Лечение тяжелых форм АР с поливалентной сенсibilизацией, резистентностью к АГП и интраназальным ГКС и тяжелой медикаментозной зависимостью (деконгестанты) предусматривает комплексный подход, включающий ирригационную терапию (промывание большим объемом жидкости), комбинации интраназальных ГКС и АГП, системные ГКС или хирургическое вмешательство. Промывание полости носа изотоническим раствором рассматривается как важная составляющая терапевтической стратегии при АР. Следует учитывать, что проникновение раствора лучше при промывании большим объемом жидкости (более 100 мл). Промывание полости носа изотоническим раствором можно сочетать с терапией интраназальными ГКС¹¹.

В рекомендациях ICAR и РААКИ также указано, что пероральные ГКС противопоказаны для рутинного использования при АР. В отдельных клинических сце-

⁶ Wilken J.A., Berkowitz R., Kane R. Decrements in vigilance and cognitive functioning associated with ragweed-induced allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. Vol. 89. № 4. P. 372–380.

⁷ Spector S.L., Tan R.A. Fatal consequence of allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 5. P. 1077.

⁸ Mehuys E., Gevaert P., Brusselle G. et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol. 2. № 3. P. 313–319.

⁹ Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications // Allergy. 2008. Vol. 63. № 10. P. 1292–1300.

¹⁰ Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015. Vol. 152. № 1. Suppl. P. S1–43.

¹¹ Barham H.P., Harvey R.J. Nasal saline irrigation: therapeutic or homeopathic // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2015. Vol. 81. № 5. P. 457–458.



нариях могут использоваться короткие курсы системных ГКС, устраняющих обструкцию и повышающих эффективность топических препаратов¹.

Несколько лет медицинское сообщество активно обсуждает вопросы эффективности комбинированной терапии при АР. В ряде исследований комбинация флутиказона и азеластина продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией этими препаратами. Однако в настоящее время фиксированные комбинации не входят в ряд клинических рекомендаций для лечения АР. По мнению американских экспертов, клиницист может предлагать комбинированное лечение пациенту с АР при недостаточной эффективности монотерапии. Более того, если пациент не отвечает на стандартную терапию интраназальными ГКС, пероральные АГП не следует рутинно использовать в качестве дополнительного средства. Тем не менее в клинических рекомендациях ICAR-AR сказано, что повышение стоимости и рецептурный отпуск ограничивают использование комбинации интраназальных ГКС и АГП в качестве средства первой линии. Между тем такая комбинация настоятельно рекомендуется

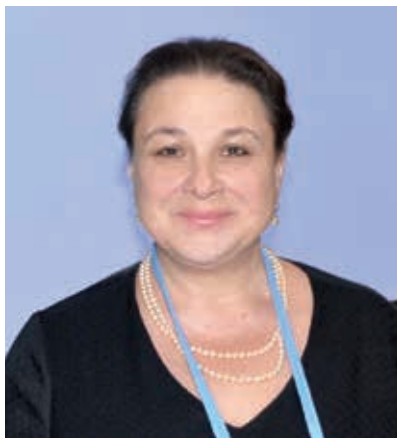
при среднетяжелых и тяжелых формах АР в случае неэффективности монотерапии¹.

В России было проведено рандомизированное открытое исследование III фазы с параллельными группами (семь центров). Всего в исследовании участвовало 149 пациентов с АР. Комбинация азеластина и флутиказона фууроата оказалась достоверно более эффективной по сравнению с монотерапией азелестином. Комбинированный препарат признан эффективным в отношении влияния как на назальные, так и глазные симптомы у больных АР¹².

Согласно клиническим рекомендациям РААКИ 2018 г., фиксированные комбинации целесообразно назначать при среднетяжелых и тяжелых формах АР. Третья ступень фармакотерапии для контроля симптомов АР включает комбинации интраназальных ГКС с одним препаратом или более из следующих групп: пероральные/интраназальные АГП, антагонисты антилейкотриеновых рецепторов. Комбинированные препараты интраназальных АГП и ГКС сочетают действие обоих классов препаратов – быстрое начало действия и выраженный противовоспалительный эффект. В России доступна единственная

фиксированная комбинация интраназального ГКС (мометазон) и H1-гистаминоблокатора (азеластин) в виде назального спрея Момат Рино Адванс.

Что касается хирургического лечения пациентов с АР, редукция нижних носовых раковин с септопластикой или без нее может использоваться при неэффективности медикаментозного лечения и наличии анатомических особенностей, являющихся причиной затрудненного носового дыхания. При АР применяют латеропозицию, вазотомию, подслизистую остеоконхотомию, радиоволновую, лазерную конхотомию, шейверную конхотомию. В заключение профессор А.С. Лопатин подчеркнул, что АР – заболевание, требующее систематических курсов медикаментозной терапии. Препаратами выбора являются системные и интраназальные АГП второго поколения, интраназальные ГКС, ирригационная терапия, антилейкотриеновые препараты. При неэффективности монотерапии используются комбинации интраназальных ГКС и топических АГП, антилейкотриеновые лекарственные средства. В наиболее тяжелых случаях назначают короткий курс системных ГКС или хирургическое лечение.



Профессор, д.м.н.
Т.Г. Федоскова

Обзор клинических исследований фиксированной комбинации мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида в лечении аллергического ринита

Тему терапии АР продолжила д.м.н., заведующая лабораторией молекулярных механизмов аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяна

Германовна ФЕДОСКОВА. По ее словам, распространенность АР в разных странах мира продолжает расти. Отмечается недостаточный уровень контроля течения заболевания у больных АР.

В соответствии с алгоритмом дифференциальной диагностики, АР в зависимости от причинно-значимого аллергена подразделя-

¹² Ilyina N.I., Edin A.S., Astafieva N.G. et al. Efficacy of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, delivered in a single spray, for the treatment of seasonal allergic rhinitis: results from Russia // Int. Arch. Allergy Immunol. 2019. Vol. 178. № 3. P. 255–263.



Сателлитный симпозиум компании Glenmark

ют на аллергический (интермиттирующий, персистирующий) и неаллергический (вазомоторный). В реальной клинической практике затруднения вызывает дифференциальная диагностика круглогодичного АР и ринитов неаллергической природы. Недостаточно внимания уделяется проблеме лечения вазомоторного ринита, обусловленного холодной погодой, перепадами температуры и влажности, стрессами и алкоголем.

Во избежание осложнений диагностировать ринит и начинать его лечение следует на ранней стадии. Цель лечения – полный контроль над симптомами. Однако в большинстве случаев лечение АР проводится в амбулаторно-поликлинических условиях, что затрудняет качественное ведение пациентов. Госпитализация в стационар показана при тяжелом и/или осложненном течении заболевания, а также при необходимости проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Медикаментозное лечение АР включает симптоматическую (купирование обострения) и базисное лечение) и патогенетическую терапию (АСИТ).

Клинические исследования и наблюдения в реальной клинической практике подтверждают необходимость применения одновременно нескольких препаратов для лечения симптомов АР.

Препарат Момат Рино Адванс в форме назального спрея представляет собой фиксированную комбинацию азеластина гидрохлорида и мометазона фуруата. Он предназначен для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного АР. Препарат применяют по одной дозе спрея в каждую ноздрю два раза в день.

Мометазона фуруат – наиболее изученная и широко применяемая молекула интраназального ГКС, обладает высоким сродством с ГКС-рецептором. Мометазона фуруат характеризуется минимальной системной всасываемостью, продолжительным действием в назальной слизистой и самым высоким терапевтическим индексом среди интраназальных ГКС. Его биодоступность не влияет на скорость роста у детей. Продолжительность действия – до 24 часов¹³.

Азеластина гидрохлорид – селективный блокатор Н1-рецепторов гистамина второго поколения. Не вызывает тахифилаксии, безопасен при непрерывном применении до шести месяцев. Биодоступность после интраназального введения составляет около 40%. При использовании азеластина наблюдается быстрый клинический эффект: через 15 минут после интраназального применения уменьшаются зуд, чихание, ринорея, заложенность носа и задняя ринорея. Продолжительность действия – 12 часов¹⁴.

Целью открытого многоцентрового клинического исследования на базе 16 клинических центров разных городов РФ стала сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации азеластина гидрохлорида 140 мкг + мометазона фуруата 50 мкг) и интраназальных оригинальных препаратов азеластина гидрохлорида и мометазона фуруата, применяемых в комбинации, в отношении назальных и неназальных симптомов ринита. Эффективность и безопасность терапии оценивали по рейтинговым шкалам в течение 14 дней у пациентов с сезонным

АР. Дополнительной целью был выбор наиболее эффективного и безопасного режима дозирования исследуемого препарата¹⁵.

Всего в исследовании участвовало 220 взрослых пациентов с установленным диагнозом сезонного АР. Два пациента были исключены из исследования. Больных распределили на четыре равные группы. Пациентам первой группы назначали Момат Рино Адванс (спрей назальный) по одному впрыскиванию в каждую ноздрю два раза в день утром и вечером, пациентам второй группы – по два впрыскивания в каждую ноздрю один раз в день утром. Больные третьей группы получали препараты сравнения – оригинальные азеластина гидрохлорид и мометазона фуруат (спрей назальные) в течение 14 дней по одному впрыскиванию в каждую ноздрю два раза в день утром и вечером. В четвертой группе назначались препараты сравнения оригинальные азеластина гидрохлорид и мометазона фуруат (спрей назальные) в течение 14 дней по два впрыскивания в каждую ноздрю один раз в день утром.

На фоне лечения отмечалось выраженное снижение назальных симптомов, оцениваемое по общей шкале назальных симптомов TNSS (Total Nasal Symptom Score), в среднем на 89,6% относительно исходного уровня ($p < 0,05$) и неназальных симптомов, оцениваемых по общей шкале неназальных симптомов TNNSS (Total Non-Nasal Symptom Score), в среднем на 92,8% относительно исходного уровня ($p < 0,05$) у пациентов, получавших исследуемый препарат и препараты сравнения. Все препараты показали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость. Нежелательные явления зарегистри-

¹³ Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review // Multidiscip. Respir. Med. 2016. Vol. 11. ID 18.

¹⁴ Bernstein J.A. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 10. P. 2441–2452.

¹⁵ Ненашева Н.М. Эффективность препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея) у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования // Российская оториноларингология. 2016. № 2. С. 137–147.



рированы только у 23% больных. В большинстве своем это были локальные эффекты (жжение в носу и чихание), возникавшие в первые дни применения препарата. Результаты исследования выявили высокую эффективность как препарата Момат Рино Адванс в виде назального спрея, так и препаратов сравнения в отношении назальных и неназальных симптомов сезонного АР. Анализ качества жизни пациентов с помощью стандартизированного опросника RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) показал значимую положительную динамику на фоне терапии исследуемым препаратом и препаратами сравнения. Значительный и быстрый эффект в достижении контроля назальных и глазных симптомов сезонного АР обусловлен комбинированным действием интраназального ГКС и топического АГП. Дисперсионный анализ продемонстрировал разницу в пользу первой группы. Поэтому оптимальным был признан режим дозирования по одному впрыскиванию в каждую ноздрю два раза в день.

В другом открытом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании эффективность препарата Момат Рино Адванс не уступала таковой оригинальных препаратов мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида, применяемых в комбинации из отдельных устройств, в отношении назальных и неназальных симптомов ринита у взрослых с круглогодичным АР¹⁶.

Больных распределили по двум группам. В первой группе назначали Момат Рино Адванс (спрей назальный) по одной ингаляции в каждую ноздрю два раза в день, во второй – азеластин по одной ингаляции в каждую ноздрю два раза в день (утром и вечером) и мометазона фууроат по две ингаляции.

Продолжительность терапии составила 28 дней. В результате сравнительного анализа оценки общего балла по четырехбалльной рейтинговой шкале назальных симптомов TNSS на первом, втором и третьем визитах у пациентов обеих групп не выявлено значимых различий. Сравнительный анализ оценки по общей шкале неназальных симптомов TNSS также продемонстрировал отсутствие значимых различий между группами, что подтвердило гипотезу о не меньшей эффективности комбинированного препарата Момат Рино Адванс по сравнению с эффективностью комбинированной терапии оригинальными препаратами мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида.

Уже через пять минут после первого применения препарата Момат Рино Адванс уменьшалась выраженность назальных симптомов на 20%, через 15 минут – на 47%, через 30 минут – на 65%. Неназальные симптомы (слезотечение, покраснение, чувство жжения в области глаз, зуд в области ушей или неба) также купировались в течение 5–30 минут. При сравнительном анализе оценки изменения качества жизни по опроснику RQLQ у пациентов обеих групп (Момат Рино Адванс и комбинации мометазона фууроата/азеластина гидрохлорида) на первом и третьем визитах значимых различий не выявлено. В основном все нежелательные явления были легкими и быстро купировались.

Таким образом, Момат Рино Адванс в форме спрея назального дозированного у пациентов с круглогодичным АР обладает не меньшей эффективностью и безопасностью, чем оригинальные препараты, применяемые из отдельных устройств. Момат Рино Адванс характеризуется быстрым эффектом в отношении назальных и неназальных симптомов, проявляющимся в течение пер-

вых 5–30 минут после первого применения.

Подводя итог, профессор Т.Г. Федоскова отметила, что пациентам с АР необходимы динамическая оценка и коррекция базисной терапии независимо от сезона. Основная задача медикаментозной терапии АР – быстрое и безопасное облегчение назальных и глазных симптомов. При лечении АР у взрослых следует применять весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий на основании стандартов, изложенных в международных согласительных документах, с использованием современных препаратов, в том числе комбинированных, с доказанным антигистаминным и противовоспалительным эффектом.

Заключение

При среднетяжелом и тяжелом АР в схему терапии включают интраназальные ГКС и АГП. Наиболее рациональной комбинацией считается сочетание интраназального ГКС и местного АГП.

Момат Рино Адванс (Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Индия) представляет собой назальный дозированный спрей, в состав которого входит фиксированная комбинация азеластина гидрохлорида 140 мкг и мометазона фууроата 50 мкг.

По данным клинических исследований, Момат Рино Адванс характеризуется не меньшей эффективностью и безопасностью по сравнению с комбинацией оригинальных препаратов азеластина и мометазона (назальные спреи). Применение препарата Момат Рино Адванс при среднетяжелом и тяжелом течении АР приводит к быстрому контролю над симптомами заболевания. Одним из преимуществ препарата является повышение приверженности пациентов лечению. 🌟

¹⁶ Ненашева Н.М., Носуля Е.В., Кин И.А. и др. Эффективность препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея) у взрослых больных круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого многоцентрового клинического исследования // Болезни органов дыхания. 2018. № 1. С. 38–47.

МОМАТ РИНО АДВАНС

назальный спрей дозированный (H-гистаминовых рецепторов блокатор + глюкокортикостероид)

УВЕРЕННЫЙ СТАРТ

АЗЕЛАСТИН – селективный H1-гистаминоблокатор антигистаминное противоаллергическое мембраностабилизирующее действие

2 в 1 ➤ АЗЕЛАСТИН + МОМЕТАЗОН



СТОЙКИЙ КОНТРОЛЬ

МОМЕТАЗОН – топический глюкокортикостероид действие { противовоспалительное противоаллергическое

- **Свобода дыхания:** активный день + спокойный сон
- Для лечения **сезонного и круглогодичного** аллергического ринита¹
- Входит в федеральные клинические рекомендации²

НОВИНКА: 75 ДОЗ¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Торговое название: Момат Рино Адванс. Международное непатентованное название: азеластин + мометазон. Лекарственная форма: спрей назальный дозированный. Состав: 1 доза спрея содержит: азеластина гидрохлорид — 140 мкг, мометазона фураат — 50 мкг. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны; возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: противопоказано. С осторожностью: туберкулезная инфекция респираторного тракта, неолеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или инфекция, вызванная Herpes simplex с поражением глаз. Побочное действие: азеластина гидрохлорид: часто: дисгевзия (неприятный вкус) как следствие неправильного применения. Мометазона фураат: часто: носовое кровотечение; фарингит; инфекции верхних дыхательных путей; головная боль; жжение, раздражение, изъязвление в носу; першение в горле. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. Условия отпуска: по рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МОМАТ РИНО АДВАНС, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

¹ Инструкция по медицинскому применению Момат Рино Адванс ЛП-003328. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> на дату 18.01.2019. ² Федеральные клинические рекомендации «Аллергический ринит». Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018.

RUS-028-MRA-01.2019

000 «Гленмарк Импэкс», Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, бизнес-центр «Вивальди Плаза». Тел.: +7 (499) 951-00-00. Факс: +7 (499) 951-00-00, доб. 7702/7703. www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru

реклама

glenmark



Сложные формы аллергического ринита: междисциплинарный подход к решению проблемы

В рамках 15-го Международного междисциплинарного конгресса по аллергологии и иммунологии состоялся симпозиум, посвященный междисциплинарным вопросам диагностики и лечения сложных форм аллергического ринита. Российские аллергологи и оториноларингологи рассмотрели методы верификации и алгоритм терапии аллергического ринита и сочетанных форм аллергического и неаллергического ринита, а также тенденции в лечении полипозного риносинусита.

Аллергический и неаллергический ринит, сочетанные формы: когда и чем лечить

Ведущие эксперты в области аллергологии и оториноларингологии профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА и профессор кафедры оториноларингологии РМАНПО, руководитель учебно-клинического отдела Научно-исследовательского клинического института отоларингологии им. Л.И. Свержевского, д.м.н. Евгений Владимирович НОСУЛЯ затронули актуальные вопросы терапии больных с сочетанной формой аллергического и неаллергического ринита.

По словам профессора Н.М. Ненашевой, хронический ринит относится к наиболее рас-

пространенным заболеваниям верхних дыхательных путей. Частота его встречаемости в общей популяции достигает 30%¹. Хронический ринит характеризуется наличием двух назальных симптомов в течение одного часа ежедневно на протяжении не менее 12 недель в году. Известно несколько видов хронического ринита: аллергический, инфекционный, неаллергический, смешанный. При смешанной (сочетанной) форме у пациентов с аллергическим ринитом отмечается фенотип неинфекционного неаллергического ринита. Согласно международной классификации ринитов, выделяют аллергический, инфекционный и «другие» риниты, в частности идиопатический, неаллергический с эозинофилией, медикаментозный, вегетативный, неопластический, атрофический^{2,3}.

Одной из наиболее распространенных форм хронического ринита является аллергический ринит. Однако в последние годы особый интерес исследователей вызывает локальный аллергический ринит – заболевание, характеризующееся локальной (в слизистой оболочке носа) гиперпродукцией иммуноглобулина (Ig) класса E против круглогодичных и сезонных аллергенов, отсутствием специфических IgE в сыворотке крови. Неинфекционные неаллергические риниты сложно верифицировать, поэтому в ряде случаев говорят о локальном аллергическом рините, который ранее расценивался как вазомоторный/идиопатический. При этом имеет место положительный результат назального провокационного аллерготеста и выявляется локальная продукция специфических IgE.

По данным эпидемиологических исследований, в 20–70% случаев у взрослых пациентов регистрируется неаллергический неинфекци-

¹ Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.

² Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol. 38. № 1. P. 19–42.

³ Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary // Int. Forum Allergy Rhinol. 2018. Vol. 8. № 2. P. 85–107.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

онный ринит, в 44–87% случаев – аллергический и неаллергический ринит, то есть смешанная форма^{4,5}. Как показывает практика, сочетанные формы ринита трудно поддаются лечению. Существуют разные фенотипы ринитов, при которых учитываются не только этиологические признаки, но также продолжительность и тяжесть симптомов, наличие коморбидности (бронхиальная астма (БА), риноконъюнктивит).

Эндотипы ринита зависят от патофизиологических механизмов развития заболевания. Так, в основе аллергического ринита лежит реакция воспаления вследствие нарушения баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1/Th2) в сторону преобладания Th2-ответа на экспозицию аллергена. Кроме того, при некоторых формах неаллергического ринита встречается нейрогенный эндотип воспаления. Нейрогенное воспаление ассоциируется с развитием разнообразных проявлений ринита. Речь идет о рините, связанном с определенными продуктами питания и изменением вкуса, рините пожилых людей, идиопатическом рините с назальной гиперреактивностью. В свою очередь дисфункция эпителия может присутствовать при всех формах ринита⁶.

По данным обращаемости судить о реальной распространенности аллергического ринита сложно, поскольку учитываются только случаи с манифестацией клинических симптомов заболевания, послужившие причиной визита пациента к врачу. Только в 12% случаев аллергический ринит



Профессор, д.м.н. Н.М. Ненашева

диагностируется в течение первого года после возникновения, в 50% – в течение первых пяти лет⁷. В 45% случаев ринит остается недиагностированным. Как правило, пациенты обращаются к специалистам, когда ринит переходит в стадию среднетяжелого или тяжелого либо развивается БА. Сказанное свидетельствует о поздней диагностике аллергического ринита. В то же время, по данным европейских экспертов, респираторные проявления аллергии – первая причина обращения к аллергологу⁷.

Последние годы среди пациентов с аллергическими заболеваниями наблюдается тенденция к распространению мультиморбидности, что требует интегративного подхода к терапии. Аллергическому риниту часто сопутствуют БА, atopический дерматит, конъюнктивит, синусит, полипоз, инфекции верхних дыхательных путей, средний отит. У пациентов с аллергическим ринитом значитель-



Профессор, д.м.н. Е.В. Носуля

но снижается качество жизни, способность к обучению и профессиональной деятельности, нарушается сон. У детей формируется неправильный прикус. Данные опроса о влиянии хронического заболевания на качество жизни продемонстрировали, что аллергический ринит, как и БА, существенно влияет на качество жизни человека⁸.

Как же дифференцировать аллергический и неаллергический ринит? Аллергический ринит – IgE-обусловленное воспаление слизистой оболочки полости носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды, проявляющееся ринореей, чиханием, зудом в носу, нарушением носового дыхания и обоняния. Воспаление слизистой оболочки носа при неаллергическом рините не связано с системным (или локальным) IgE-обусловленным механизмом, хотя проявляется аналогичными симптомами. Дифференцировать аллергичес-

⁴ Molgaard E., Thomsen S.F., Lund T. et al. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults // *Allergy*. 2007. Vol. 62. № 9. P. 1033–1037.

⁵ Settiple R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // *Clin. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 23–34.

⁶ Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis- PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.

⁷ Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F. WAO White Book on Allergy 2011–2012: Executive Summary. World Allergy Organization, 2011.

⁸ Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J. et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review // *Clin. Mol. Allergy*. 2016. Vol. 14. P. 12.



кий ринит от неаллергического можно с помощью специфического обследования. Диагноз аллергического ринита подтверждают данные аллергологического анамнеза, положительные результаты кожного тестирования и провокационных тестов, а также высокий уровень IgE. Провокационные тесты с аллергенами позволяют выявлять, в частности, локальную форму аллергического ринита. В отличие от инфекционного неаллергического ринита аллергический характеризуется наличием двусторонней симптоматики, водянистой ринореей, зудом в носу, заложенности. При инфекционном рините имеют место односторонняя симптоматика, слизистогнойное отделяемое, боль, кровотечения, аносмия¹.

Современная концепция лечения аллергического и неаллергического ринита предполагает прежде всего достижение контроля над симптомами заболевания и, как следствие, повышение качества жизни. В клинической практике Европы и Северной Америки для мониторинга контроля симптомов аллергического ринита успешно используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Она полностью валидизирована с оценкой ринита по критериям ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) и позволяет получить ответ на вопрос, насколько беспокоят симптомы аллергического ринита (от «совсем не беспокоят» до «выраженно беспокоят»).

Как известно, для достижения контроля симптомов аллергического ринита используют ступенчатую терапию (четыре ступени)

в зависимости от выраженности симптомов. На первой ступени пациентам с симптомами легкого ринита назначают пероральные и интраназальные антигистаминные препараты (АГП), интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Если контроля заболевания достичь не удается, переходят на вторую ступень с добавлением к предыдущей терапии интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС). Третья ступень предполагает использование комбинации ИнГКС и одного или более антилейкотриенового препарата или АГП. Терапия на четвертой ступени назначается при участии специалистов. Рассматривается вопрос о применении биологической терапии. Правда, пока ни один биологический препарат для лечения пациентов с аллергическим ринитом не одобрен. Моноклональные антитела назначают в случае тяжелого аллергического ринита на фоне БА.

К так называемым скорпомощным симптоматическим лекарственным средствам относят интраназальные или пероральные деконгестанты и антихолинэргические препараты. Длительность применения деконгестантов не должна превышать 3–5 дней. Как правило, они назначаются вместе с ИнГКС, поскольку при изолированном использовании быстро формируется медикаментозный ринит.

Считается, что ИнГКС отличаются от кромонов, деконгестантов и даже интраназальных пероральных АГП более высокими показателями эффективности. ИнГКС воздействуют на ведущие симптомы аллергического ринита – заложенность носа, зуд, чихание, ринорею^{9, 10}.

Целью международного исследования с участием врачей и пациентов из Мексики, Египта, Колумбии, Ирана, Венесуэлы, Израиля, Аргентины, Объединенных Арабских Эмиратов стала оценка терапии аллергического ринита в реальной клинической практике¹⁰. В исследовании 91,4% пациентов получали по крайней мере один вид терапии, в основном пероральные АГП (79,7%) и ИнГКС (66,3%). Методами лечения с наиболее благоприятным профилем безопасности и высокими показателями эффективности пациенты и врачи признали пероральные АГП, ИнГКС и деконгестанты. Более удобными они назвали пероральный и назальный способы введения¹⁰.

Поскольку в основе аллергического ринита лежит эозинофильное воспаление, ИнГКС характеризуются наиболее высокими показателями эффективности для контроля симптомов заболевания¹⁰. Так, мометазона фуруат эффективен у пациентов с воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Он способствует лучшему контролю симптомов заболеваний по сравнению с другими ИнГКС. Кроме того, мометазона фуруат считается надежным препаратом в случае пролонгированной терапии, что обусловлено низким риском развития побочных эффектов¹¹.

Препарат Дезринит (мометазона фуруат) оказывает противовоспалительное действие за счет торможения высвобождения медиаторов воспаления, действует на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Препарат выпускается в форме дозированного назального спрея

⁹ Yáñez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. Vol. 89. № 5. P. 479–484.

¹⁰ Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., Zaky Helal M. et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR) // World Allergy Organ. J. 2015. Vol. 8. № 1. P. 10.

¹¹ Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review // Multidiscip. Respir. Med. 2016. Vol. 11. № 18.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

и эффективен в отношении как назальных симптомов аллергического ринита (ринорея, заложенность, зуд, чихание), так и глазных (покраснение, зуд, жжение, слезотечение)¹².

Профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что препарат Дезринит имеет дополнительные калибровочные дозы (140 доз) (для сравнения: у других интраназальных препаратов, содержащих мометазона фуоат, 120 доз). Дополнительные дозы предназначены для калибровки флакона, то есть заполнения дозирующего устройства перед первым использованием. После калибровки во флаконе остается 130 лечебных доз – полноценный календарный месяц лечения.

Междисциплинарную дискуссию, посвященную методам лечения аллергического и неаллергического ринита и их сочетанных форм, продолжил профессор Е.В. Носуля. Он отметил, что верхние дыхательные пути первыми контактируют с внешней средой, поэтому слизистую оболочку полости носа называют шоковым органом с точки зрения реализации аллергической реакции.

Действительно, аллергический ринит относится к распространенным заболеваниям и поздно диагностируется – у половины пациентов спустя 9–10 лет от дебюта заболевания. Именно этим обусловлено большое число коморбидных состояний. На перспективу и эффективность лечения аллергического ринита влияют также невоспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, анатомические нарушения полости носа, патологические изменения смежных анатомических зон, системные заболевания.

Аллергический ринит – одна из наиболее частых причин возникновения и хронизации воспалительного процесса околоносовых пазух, а также фактор риска развития орбитальных осложнений у детей с острым синуситом. Это тяжелая патология, требующая междисциплинарного подхода, применения современных методов терапии и длительной реабилитации¹³.

Кроме того, деформация внутриносовых структур, стойкая обструкция носовой полости создают препятствия для равномерного распределения топических интраназальных препаратов в полости носа, снижают эффективность лечения. При деформации перегородки назальных отделов интраназальные препараты в терапевтической концентрации попадают в метаболически активные зоны полости носа. В результате аэрозоль воздействует постоянно на один и тот же участок слизистой оболочки полости носа. При длительном применении таких препаратов возникает риск локальной дистрофии и перфорации носовой перегородки. Это негативно сказывается на качестве жизни пациентов и отягощает течение любых воспалительных заболеваний полости носа. Очевидно, что при выявлении деформации структур полости носа лечение больных аллергическим ринитом требует участия врача-оториноларинголога. Они должны решать вопрос о хирургической коррекции внутриносовых структур.

Длительное отсутствие контроля аллергического ринита при адекватной терапии может быть обусловлено коморбидными состояниями. Задача оториноларинголога – установить воз-

можные воспалительные и невоспалительные причины назальной обструкции, ассоциированные с аллергическим ринитом.

Среди потенциальных причин вазомоторных изменений в полости носа выделяют медикаментозный ринит, обусловленный постоянным применением сосудосуживающих капель и гипотензивных препаратов. На фоне гормональных сдвигов (пубертатный период, беременность, заболевания щитовидной железы) может развиваться гормональный ринит. У пациентов с аллергическим ринитом нередко формируются полипы, имеющие вид белесых или серых блестящих студенистых образований. Они локализуются на средних носовых раковинах, вокруг отверстий верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта. Что касается триггерных механизмов, отек слизистой оболочки полости носа и увеличение секреции слизи могут быть спровоцированы перепадами атмосферного давления, температуры и влажности воздуха, воздействием запахов, дыма, лекарственных средств, эмоциональных стимулов. Возможна ассоциация вазомоторного и аллергического ринита.

Таким образом, возникновение назальной обструкции часто связано с изменениями аллергического и неаллергического генеза в полости носа и/или смежных анатомических зонах. Диагностика назальной обструкции при рините должна носить комплексный характер и учитывать результаты тщательной эндоскопии носа. Восстановление носового дыхания – одно из условий сбалансированности и ритмичности физиологических процессов в носовой полости и респираторной системе в целом.

¹² Ильина Н.И., Федоскова Т.Г., Астафьева Н.Г. и др. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс® в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового открытого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах // Российский аллергологический журнал. 2016. № 3. С. 65–74.

¹³ Holzmann D., Willi U., Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children // Am. J. Rhinol. 2001. Vol. 15. № 6. P. 387–390.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

Современные ИнГКС, в частности мометазона фураат (Дезринит), являются препаратами выбора у пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом.

В заключение профессор Е.В. Носуля подчеркнул важность своевременной хирургической коррекции нарушений в полости носа, ре-

конструкции физиологических взаимоотношений внутриносовых анатомических структур. Хирургическая коррекция устраняет препятствия для физиологических распределений в полости носа вдыхаемых и выдыхаемых потоков воздуха, создает условия для реализации защитных функций слизистой

оболочки носа, прежде всего деятельности мукоцилиарного транспорта, а также обеспечивает адекватное распределение в полости носа интраназальных топических препаратов, способствует повышению эффективности лечения при патологических изменениях слизистой оболочки полости носа.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА акцентировала внимание участников симпозиума на проблеме полипозного риносинусита (ПРС).

Полипозный риносинусит – хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. В основе патогенеза заболевания лежит воспалительная реакция, характеризующаяся образованием и рецидивирующим ростом полипов с доминированием различных клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов)¹⁴.

Распространенность ПРС среди различных групп населения – от 1 до 5%. Согласно результатам российских эпидемиологических исследований, показатель обращаемости больных ПРС составляет 4,9 на 10 тыс. населения.

Полипозный риносинусит: преображая мир тусклых красок

При этом ежегодно регистрируется около 70 тыс. новых случаев заболевания. Таким образом, в России может насчитываться до 1 млн 400 тыс. пациентов с ПРС. Обычно больных беспокоят ринорея, обструкция носового дыхания и anosmia¹⁵. Средний возраст пациентов с дебютом ПРС – 42 года. ПРС у мужчин регистрируется примерно в 2,3 раза чаще, чем у женщин. Некоторые больные ПРС долго не обращаются за медицинской помощью. Нередко вместо ПРС диагностируют иной патологический процесс. Из сказанного следует, что показатели истинной заболеваемости ПРС существенно превышают данные официальной статистики.

На сегодняшний день роль IgE-зависимой аллергической реакции в патогенезе ПРС достоверно не доказана. Позитивные кожные тесты наблюдаются у 50–84% пациентов с ПРС, при этом 60% пациентов полисенсibilизированы. У 0,5–4,5% пациентов с аллергическим ринитом при осмотре визуализируются полипы полости носа. Вместе с тем в период цветения растений у таких пациентов не отмечается достоверно значимого повышения частоты рецидивов, что ставит под сомнение причинно-следственную связь аллергии и ПРС.

У пациентов с БА частота ПРС значительно выше, чем в попу-

ляции, – 7–15%. В свою очередь у пациентов с ПРС астма диагностируется в 29–70% случаев. Компьютерная томография позволяет установить изменения в околоносовых пазухах у 100% больных стероидозависимой БА. При сочетании ПРС и БА взаимное утяжеление заболеваний и увеличение выраженности симптомов снижают качество жизни пациентов и затрудняют проведение лечебных мероприятий.

В 36–96% случаев у пациентов с ПРС отмечается непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это объясняется тем, что ингибирование фермента циклооксигеназы приводит к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, катализируемого 5-липоксигеназой. Образующиеся при этом лейкотриены являются мощными медиаторами воспаления и прямыми хемоаттрактантами для привлечения эозинофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку дыхательных путей.

Полипозный процесс развивается не сразу. Нарушение целостности эпителиального барьера и персистенция хронического воспалительного процесса приводят к последовательным изменениям внеклеточного матрикса и формированию полипа.

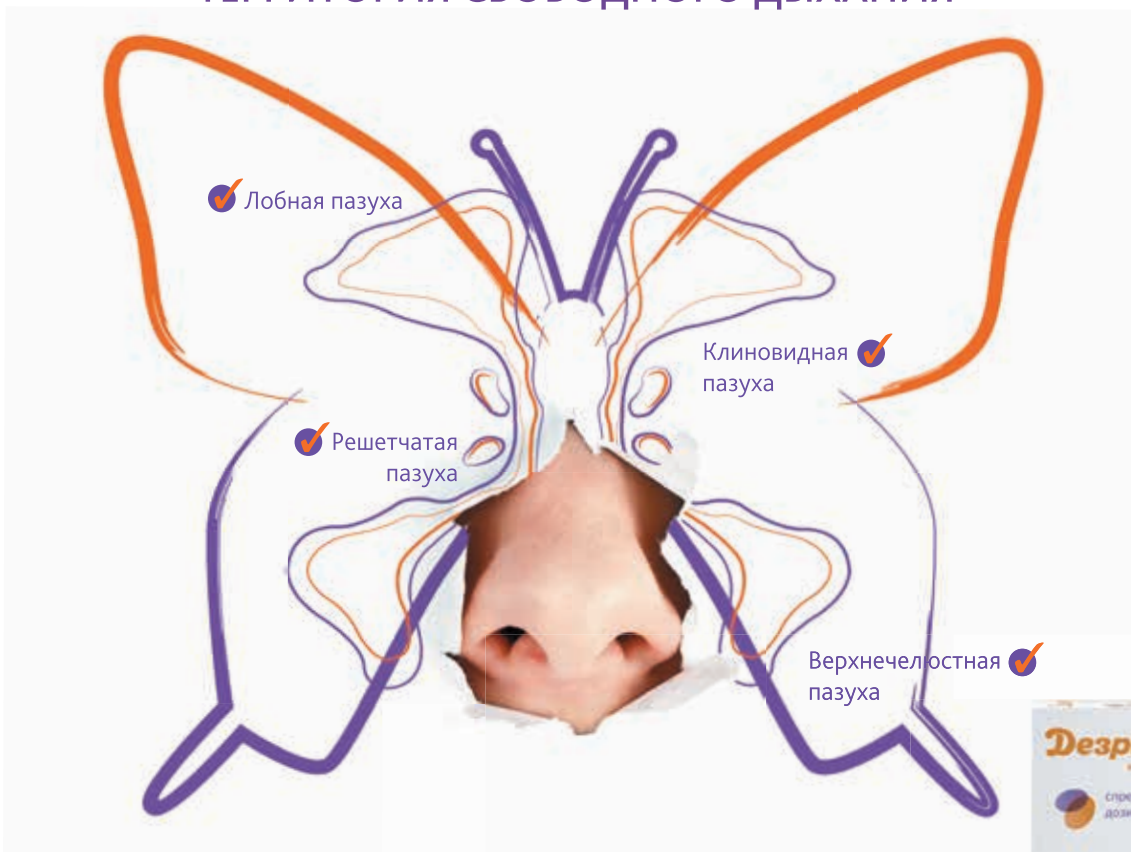
¹⁴ Thomas M., Yawn B.P., Price D. et al. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 – a summary // Prim. Care Respir. J. 2008. Vol. 17. № 2. P. 79–89.

¹⁵ Egan M., Bunyavanich S. Allergic rhinitis: the 'Ghost Diagnosis' in patients with asthma // Asthma Res. Pract. 2015. Vol. 1. ID 8.

Дезринит

МОМЕТАЗОН

ТЕРРИТОРИЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ



- Действует на слизистой оболочке всех пазух носа¹⁻⁵
- Патогенетическое лечение риносинуситов¹⁻⁶
- Калибровочные дозы⁶

Дезринит. Сокращенная информация по применению лекарственного препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002819. Торговое наименование препарата: Дезринит. Международное непатентованное или группировочное наименование: мометазон. Лекарственная форма: спрей назальный дозированный, 50 мкг/доза. Состав: 1 доза содержит действующее вещество мометазона фуорат моногидрат 0,052 мг (в пересчете на мометазон-на фуорат 0,050 мг). Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероид для местного применения. АТХ: R01AD09. Показания к применению: сезонный и круглогодичный аллергические риниты у взрослых, подростков и детей с 2 летнего возраста; острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет – в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками; острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более; профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления); полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению): Интраназально. Впрыскивание в нос, содержащийся во флаконе, осуществляется при помощи специального дозирующего устройства на флаконе. Перед первым применением препарата необходимо провести калибровку дозирующего устройства. Противопоказания: Гиперчувствительность к мометазону или любому из компонентов препарата; детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините – до 2 лет; при остром синусите или обострении хронического синусита – до 12 лет; при полипозе носа – до 18 лет); недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости – до заживления раны (в связи с ингибирующим действием ГКС на процессы заживления). Побочное действие (полную информацию см. в инструкции по применению): фарингит⁴, инфекции верхних дыхательных путей⁴, реакции повышенной чувствительности^{4,5}, головная боль^{4,5}, нарушение четкости зрения⁴, повышение внутриглазного давления⁴, глаукома⁴, катаракта⁴, носовые кровотечения^{4,5}, ощущение жжения в носу⁴, раздражение слизистой оболочки носа^{4,5}, чихание^{4,5}, изъязвление слизистой оболочки носа⁴, перфорация носовой перегородки⁴, раздражение глотки⁴, нарушение вкуса и обоняния⁴. С осторожностью: препарат Дезринит следует применять с осторожностью при туберкулезной инфекции (активной или латентной) респираторного тракта, не леченной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача), наличие не леченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Срок годности: 2 года. Срок годности вскрытого флакона – 2 месяца. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

⁴ Взрослые; ⁵ Дети

Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации и передачи пациентам.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Дезринит.

1. Sang Hag Lee, Mechanisms of Glucocorticoid Action in Chronic Rhinosinusitis, Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Nov; 7(6): 514-537. 2. Suzaki H. Asian Rhinology J. 2013; 13:13-3. 3. Grazanka A. Eur. Arch Otorhinol. 2011; 268:247-253. 4. Принципы этиопатогенетической терапии синуситов. Метод. рекомендации. Москва - СПб, 2014г.:40с. 5. Pornsuriyasak P., Assanasen P. Siriraj. Med. J. 2008; 60:90-95. 6. Инструкция по мед. применению препарата Дезринит.

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, улица Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 6442234, факс: +7 4956442235 www.teva.ru

DEZR-RU-00369-DOC-PHARM

реклама

teva



Сегодня в литературе описано много вариантов ПРС¹⁶. Практически при любом из них, если визуализируются полипы в полости носа, диагностируют хронический полипозный синусит.

Современная диагностика ПРС включает сбор анамнеза, эндоскопическое исследование полости носа, компьютерную томографию, гистологическое исследование. При выявлении эозинофильной инфильтрации ткани полипов пациентов направляют к аллергологу-иммунологу для дальнейшей диагностики и определения тактики лечения.

Учитывая различный патогенез носовых полипов, лечение при различных формах и стадиях ПРС может быть только консервативным или комбинированным (консервативное и хирургическое лечение), при некоторых формах – только хирургическим. Показанием к хирургическому лечению служит отсутствие эффекта от консервативного лечения.

Следует отметить, что хирургическое лечение ПРС у больных БА способствует облегчению носового дыхания и улучшению общего состояния. Данных о негативном влиянии хирургического вмешательства в полости носа на течение БА нет. Чтобы предотвратить развитие обострения БА, перед проведением хирургического лечения полипов необходимо убедиться в наличии контроля над БА.

Еще одна не менее важная проблема – гиперчувствительность к аспирину. Ею страда-

ют около 5–20% больных БА, 20–40% больных хроническим риносинуситом и астмой. Заболевание манифестирует в возрасте 30–40 лет, чаще у женщин, и может прогрессировать даже при исключении из схемы терапии аспирина или НПВП, нередко сопровождается хронической заложенностью носа, ринитом, anosмией, полипозом носа и околоносовых пазух. Диагностика гиперчувствительности к аспирину сводится к выполнению провокационных тестов с дозой этого препарата^{17, 18}.

При ПРС основным методом консервативного лечения остаются ИнГКС. На фоне их применения уменьшаются воспалительные реакции слизистой оболочки околоносовых пазух, улучшаются дренажная функция соустьев, носовое дыхание и обоняние, уменьшаются выделения из носа и выраженность постназального синдрома.

При использовании мометазона фууроата в форме назального спрея отмечается существенное уменьшение размера полипов в полости носа у пациентов с ПРС^{19, 20}.

Мометазона фууроат (Дезринит) – ИнГКС с противовоспалительным эффектом и низкой системной абсорбцией. Дезринит прочно связывается с ГКС-рецепторами слизистой оболочки носа и обладает пролонгированным действием²¹. При этом он характеризуется благоприятным профилем безопасности, подтвержденным результатами

многочисленных клинических исследований. Препарат не оказывает побочного эффекта на структурные изменения слизистой оболочки полости носа.

Мометазона фууроат (Дезринит) разрешен к применению у взрослых и детей с двухлетнего возраста и успешно используется в 26 странах мира, включая Россию.

Согласно международным стандартам, мометазона фууроат рекомендован как препарат выбора при воспалительных и аллергических заболеваниях носа.

Заключение

Современная концепция ступенчатой терапии аллергического ринита основана на применении различных лекарственных средств для контроля симптомов заболевания. Фармакологическими препаратами для достижения и поддержания контроля симптомов аллергического ринита, характеризующимися высокой эффективностью, признаны интраназальные глюкокортикостероиды²².

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность мометазона фууроата в форме интраназального спрея у пациентов с воспалительными и аллергическими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Дезринит характеризуется широким спектром показаний и благоприятным профилем безопасности. 🌟

¹⁶ Morinaka S., Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps // *Auris. Nasus. Larynx*. 2000. Vol. 27. № 1. P. 59–64.

¹⁷ Hedman J., Kaprio J., Poussa T., Nieminen M.M. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 4. P. 717–722.

¹⁸ Weber R.W., Hoffman M., Raine D.A., Nelson H.S. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979. Vol. 64. № 1. P. 32–37.

¹⁹ Small C.B., Hernandez J., Reyes A. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116. № 6. P. 1275–1281.

²⁰ Stjärne P., Mösges R., Jorissen M. et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006. Vol. 132. № 2. P. 179–185.

²¹ Berlucchi M., Pedruzzi B. Intranasal mometasone furoate for treatment of allergic rhinitis // *Clin. Med. Ins. Ther.* 2010. Vol. 2. P. 761–769.

²² Федеральные клинические рекомендации для лечения АР. АRIA 2013.


ПРОФЕССИОНАЛ

5+


КОНФЕРЕНЦИЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ



ПОВЫШЕНИЕ
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ

18 -19 ноября
МОСКВА

 facebook.com/prof5plus.ru

 instagram.com/prof5plus

 +7 (499) 993-03-25 +7 (996) 965-88-59

 info@prof5plus.ru  www.prof5plus.ru



От большой науки к реальной практике лечения пациентов с аллергическими заболеваниями

Обращаясь с приветственным словом к участникам симпозиума, его сопредседатель, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Наталья Ивановна ИЛБИНА отметила определенные успехи в лечении больных бронхиальной астмой (БА). Большинство пациентов, следующих назначениям врача, хорошо отвечают на традиционную терапию. К сожалению, у 5% наиболее сложных пациентов с тяжелой БА общепринятая базисная терапия недостаточно эффективна. Последние годы внимание специалистов приковано к новым биологическим препаратам на основе моноклональных антител. Один из представителей таргетных биологических препаратов – дупилумаб (Дуликсент®) продемонстрировал эффективность и благоприятный профиль безопасности в клинических исследованиях у пациентов с БА и атопическим дерматитом. Истории создания этого уникального моноклонального антитела и результатам клинических исследований его эффективности и безопасности был посвящен данный симпозиум.



P. Rowe

Глава Глобального медицинского респираторного и иммунологического подразделений компании «Санофи» Paul ROWE в своем докладе кратко рассказал, как на протяжении веков менялся подход к лечению бронхиальной астмы (БА). Он отметил, что определенные успехи в терапии БА связаны с появлением в 1950-х гг. глюкокортикостероидов (ГКС). Дальнейшее развитие медикаментозного лечения астмы было

История разработки моноклонального антитела, блокатора ИЛ-4/13 – препарата дупилумаб

связано с разработкой и внедрением бронходилататоров (БД) короткого и длительного действия. Современные научные исследования в области создания новых противоастматических лекарственных средств направлены на разработку биологических агентов, способных влиять на аллергические воспалительные процессы и процесс ремоделирования дыхательных путей.

Терапевтическими мишенями биомолекул при БА являются иммуноглобулин (Ig) E, интерлейкины (ИЛ) 5, 4, 13 и др. В 2003 г. в США было зарегистрировано моноклональное антитело к IgE омализумаб, одобренное для лечения среднетяжелой и тяжелой аллергической БА. Это стало началом эпохи биологических препаратов в терапии астмы.

Сегодня в ряде стран несколько биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб,

дупилумаб, бенрализумаб) уже применяются в клинической практике. Без сомнения, воспаление 2-го типа (T2-воспаление) играет важную роль в патогенезе астмы. Не случайно БА, обусловленную T2-воспалением, называют T2-астмой. Роль воспаления 2-го типа была признана экспертами Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы (Global Initiative for Asthma – GINA), что нашло отражение в обновленных рекомендациях GINA 2019 г. В них сказано, что воспаление 2-го типа, в котором участвуют цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, встречается у половины пациентов с БА. Кроме того, воспаление 2-го типа зачастую характеризуется повышенными уровнями эозинофилов в крови, в мокроте, IgE, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Совершив небольшой экскурс в историю вопроса, докладчик констатировал, что IgE был открыт



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

двумя группами ученых в 1966–67 гг. Позже (в 1980 г.) были опубликованы данные о роли ИЛ-5 – Т-клеточного цитокина, который влияет на созревание эозинофилов в костном мозге и их миграцию в кровь. В 1982 г. впервые появилось описание ИЛ-4 – цитокина, усиливающего пролиферацию В-клеток, а также продукцию антител, в частности иммуноглобулина Е. В 1986–87 гг. был открыт цитокин ИЛ-13, который играет важную роль в бронхиальной обструкции за счет реализации различных эффектов. Отдельный фенотип тяжелой БА, характеризующийся постоянным присутствием эозинофилов в мокроте даже на фоне применения высоких доз ГКС, был впервые описан в 1999 г. и получил название тяжелой эозинофильной астмы. Эозинофильный тип воспаления реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (атопическая эозинофильная БА) и/или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2 (неатопическая эозинофильная астма). ИЛ-4 и ИЛ-13 – основные цитокины T2-воспаления. Их продуцируют как Th2-клетки, так и ILC2-клетки. T2-цитокины ИЛ-13 и ИЛ-4 участвуют в процессе мигра-

ции эозинофилов в легочную ткань, стимулируют клетки эпителия, бокаловидные клетки и гладкомышечные клетки, что приводит к гиперпродукции слизи и бронхиальной обструкции. Изучив этот вопрос, сотрудники компании Regeneron приступили к созданию биологической таргетной терапии, направленной на блокирование данных интерлейкинов. В 2007 г. после объединения усилий с компанией «Санофи» удалось добиться желаемого результата. В 2017 г. моноклональное антитело дупилумаб было одобрено FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита (АтД). В 2018 г. FDA одобрило дупилумаб для дополнительной поддерживающей терапии пациентов в возрасте 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА. Дупилумаб отличается уникальным механизмом действия. Он специфически связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 и экспрессируемой множеством вовлеченных в процесс воспаления типов клеток (тучные, эпителиальные, бокаловидные клет-

ки, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты), ингибируя связывание как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с рецепторами 1-го и 2-го типов.

Ингибирование сигнальных путей ИЛ-4 и ИЛ-13, принимающих участие в воспалении 2-го типа, приводит к подавлению индуцированных цитокинами воспалительных ответов, а также подавлению продукции биомаркеров воспаления и клеток, участвующих в воспалении, включая эозинофилы, IgE, FeNO^{1,2}.

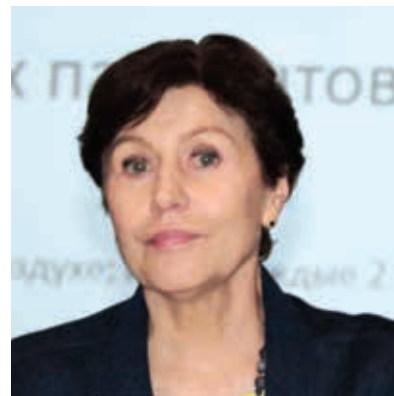
В настоящее время препарат Дупиксент® (дупилумаб) одобрен к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой астмой с эозинофильным фенотипом, а также пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС.

В заключение Р. Rowe констатировал, что сегодня продолжают клинические исследования эффективности и безопасности дупилумаба и при других воспалительных заболеваниях, в основе которых лежит T2-воспаление, а также участвуют ИЛ-4 и ИЛ-13. Речь, в частности, идет о хроническом полипозном риносинусите и эозинофильном эзофагите.

Изменение представлений от Th2- к T2-воспалению и T2-астме

Согласно данным эпидемиологических исследований, в 2016 г. в мире насчитывалось 358 млн больных астмой³. По мнению профессора кафедры аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Натальи Михайловны НЕНАШЕВОЙ, проблема усугубляется отсутствием

контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой астмой. Астма чрезвычайно гетерогенна, ее фенотипы весьма разнообразны. О гетерогенности БА известно давно. Еще в XVII в. голландский ученый Ван Гельмонт выделил две формы заболевания – мокрую и сухую, провел параллель между приступами астмы и дерматитом. В XIX в. не-



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

¹ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

² Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2486–2496.

³ GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10100. P. 1211–1259.



мецкие ученые Куршман и Лейден обнаружили спирали и кристаллы в мокроте, что впоследствии интерпретировалось как результат скопления эозинофилов и их разрушения. В XX в. профессор Raskeman классифицировал БА на экзогенную и эндогенную. В 1969 г. профессора А.Д. Адо и П.К. Булатов предложили классификацию БА в зависимости от причин ее возникновения, а профессор Г.Б. Федосеев в 1978 г. – в зависимости от клинико-патогенетических вариантов.

По мнению докладчика, на современном этапе БА следует оценивать с позиции системной биологии, то есть рассматривать организм не только как совокупность взаимодействующих клеток, тканей и органов (механистический подход), но и как единое целое (холистический подход). Именно в рамках системной биологии возможно формирование эндотипов БА и их биомаркеров, позволяющих использовать прецизионный подход, то есть индивидуальный таргетный подход к лечению БА^{4,5}.

Прецизионность – это будущее медицины, это медицина 4П:

- персонализированная медицина, которая учитывает генетические особенности каждого человека и подбирает на основании этих особенностей таргетные способы терапии;
- прогностическая медицина, позволяющая с помощью биомаркеров предусмотреть возникновение заболевания;
- превентивная медицина, которая помогает выявить группу высокого риска и повлиять на нее;
- медицина, предполагающая участие пациента.

Помочь в осуществлении прецизионного подхода при болезнях дыхательных путей помогают знания об экспосоме, геноме, эндотипе, фенотипе, биомаркерах и др.

Экспосом – совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие организма. Экспосом и геном формируют эндотип. Эндотип – патобиологический механизм формирования заболевания, лежащий в основе клинического фенотипа. Один эндотип может формировать несколько разных фенотипов. Эндотип и фенотип имеют определенные биомаркеры, поиск которых ведется постоянно.

Перспективы индивидуальной таргетной терапии БА связаны с определением биомаркеров тех фенотипов и эндотипов, при которых будет обеспечиваться оптимальный ответ на лечение различными биологическими молекулами.

Сегодня реализуются два больших европейских проекта, основанных на принципах системной биологии: проект U-BIOPRED (Unbiased BIOmarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) по выявлению объективных биомаркеров для прогнозирования заболеваний органов дыхания и проект MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy) по выявлению механизмов развития аллергии.

Согласно международным рекомендациям, оценка пациента с трудной для контроля астмой включает три ступени. В-первых, необходимо подтвердить диагноз астмы (в 12–30% случаев БА отсутствует). Во-вторых, следует оценить сопутствующие факторы (приверженность, техника ингаляций) и заболевания, чтобы исключить их влияние. В-третьих, надо определить фенотипы, которые помогут оптимизировать терапию.

У пациентов с тяжелой БА выделяют три основных фенотипа: аллергическую астму с ранним

дебютом, позднюю астму, связанную с ожирением (преимущественно у женщин), позднюю эозинофильную БА. Установлено, что БА подразделяется на два больших эндотипа: Т2-астму с высокой активностью Т2-воспаления и не-Т2-астму, не связанную с воспалением 2-го типа. По предварительным оценкам, приблизительно от 50 до 70% больных БА имеют Т2-астму.

В глобальном плане пациенты с БА, обусловленной воспалением 2-го типа, это пациенты с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом, а при их сочетании принято говорить о смешанном фенотипе или смешанной БА. БА, не связанная с воспалением 2-го типа, характеризуется поздним началом, ее фенотипы ассоциируются с ожирением, курением, нейтрофильным воспалением.

В развитие Т2-иммунного ответа вовлечены разнообразные клетки и медиаторы воспаления: клетки врожденного и адаптивного иммунитета, медиаторы, которые в основном формируют эозинофильное воспаление. Многие из этих клеток воспаления, в частности эозинофилы, являются одновременно и маркерами. Но, как правило, именно под влиянием таких ключевых медиаторов воспаления, как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, формируются основные биомаркеры, которые служат мишенью для выбора биологической терапии.

Патофизиология Т2-воспаления опосредована взаимодействием между врожденным и адаптивным иммунитетом. Клетки адаптивного (Th2 – Т-хелперы 2-го типа) и врожденного иммунитета (например, ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) вырабатывают Т2-цитокины: ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. Не случайно вместо термина «Th2-индуцированное

⁴ Ziegler-Gansberger W., Tölle T.R. The pharmacology of pain signaling // Curr. Opin. Neurobiol. 1993. Vol. 3. № 4. P. 611–618.

⁵ Noell G., Faner R., Agustí A. From systems biology to P4 medicine: applications in respiratory medicine // Eur. Respir. Rev. 2018. Vol. 27. ID 170110.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

воспаление» используют новый термин «Т2-воспаление», или «воспаление 2-го типа».

Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови, эозинофилы мокроты, общие IgE/аллергенспецифические IgE сыворотки, которые считаются прежде всего маркером аллергического фенотипа БА, а также FeNO и периостин сыворотки. Не менее важны и биомаркеры хемотаксиса – эотаксин-3 плазмы (CCL26) и тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) сыворотки крови. В рутинной практике доступно определение уровней общего IgE и эозинофилов крови.

Как уже отмечалось, инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета. Th2 и ILC2 не только передают сигнал воспаления эффекторным клеткам посредством секреции ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, но и модулируют его.

Роль цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 в регуляции иммунного ответа 2-го типа уникальна, но функции ИЛ-4 и ИЛ-13 частично дублируют друг друга. ИЛ-4 способствует активации В-лимфоцитов и переключению синтеза иммуноглобулинов на изотип IgE, направлению миграции эозинофилов в ткани и дифференцировке наивного Т-лимфоцита в Т-лимфоцит-хелпер 2-го типа. ИЛ-13 участвует в активации В-лимфоцитов и переключении синтеза иммуноглобулинов на изотип IgE, а также в ремоделировании дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперпродукции слизи, приводит к сокращению и пролиферации гладкомышечных клеток, направляет миграцию эозинофилов в ткани. ИЛ-5 способствует активации эозинофилов крови, их дифференцировке и выживанию.

ИЛ-4 и ИЛ-13 – центральные сигнальные молекулы в патогенезе Т2-воспаления. В ответ на эти сигнальные молекулы происходит активация эффекторных клеток, к которым относятся клетки гладких мышц бронхов, клетки эпителия дыхательных путей, иммунные клетки. Взаимодействие ИЛ-13 и ИЛ-4 с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4Rα) приводит к активации этих клеток и экспрессии Т2-цитокинов, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей. Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями терапии при БА, связанной с Т2-иммунным ответом.

В чем заключается холистический подход к лечению БА с точки зрения системной биологии? Дело в том, что данные ключевые цитокины начинают активироваться очень рано. В группе риска обычно находятся пациенты с начальными стадиями атопического марша. Не случайно у пациентов с АтД и аллергическим ринитом повышен риск развития астмы.

Кроме того, естественную историю болезни формируют ключевые цитокины, которые, вероятно, в избытке образуются в результате генетических нарушений у конкретного пациента. Следовательно, с помощью таргетного воздействия на эти цитокины можно изменить естественное течение заболевания.

За последние 20 лет в области биологической терапии тяжелой астмы произошел прорыв. Уже пять биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб) одобрены к применению в ряде стран мира. Не стала исключением и Россия: в 2017–18 гг. одобрены к применению у взрослых больных тяжелой эозинофильной БА реслизумаб и меполизумаб, в 2019 г. – дупилумаб для лечения детей старше 12 лет и взрослых и бенрализумаб для лечения взрослых.

Какой биологический препарат является первоочередным при Т2-астме? Согласно обновленным рекомендациям GINA 2019 г., прежде всего необходимо выявить наличие тех или иных критериев Т2-воспаления. Таковыми могут быть эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 20 ppb, эозинофилы мокроты $\geq 2\%$ и/или астма аллергического характера либо астма, требующая применения пероральных ГКС. При наличии сенсibilизации и повышенного уровня IgE можно использовать анти-IgE-препараты. Если у пациента с высокой частотой обострений имеется выраженное эозинофильное воспаление (≥ 300 кл/мкл), следует рассмотреть применение анти-ИЛ-5-терапии.

Анти-ИЛ-4R-терапию препаратом дупилумаб необходимо назначить пациентам с частыми обострениями, уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 25 ppb, а также пациентам, принимающим пероральные ГКС (независимо от уровня каких-либо биомаркеров Т2-воспаления). Кроме того, дупилумаб является оптимальной терапевтической опцией для пациентов с сочетанием БА и среднетяжелого или тяжелого АтД.

Резюмируя сказанное, профессор Н.М. Ненашева отметила, что тяжелая астма является фенотипически гетерогенным заболеванием, в основе которого лежат два эндотипа – с доминированием Т2-воспаления и его отсутствием. В формировании Т2-воспаления участвуют три ключевых цитокина ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5.

Благодаря появлению молекул моноклональных антител в области биологической терапии тяжелой Т2-астмы произошел огромный прорыв. В настоящее время в нашей стране помимо омализумаба одобрены к применению при тяжелой БА реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и бенрализумаб.

аллергология и иммунология



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА представила результаты исследования III фазы Liberty Asthma QUEST, посвященного оценке эффективности и безопасности дупилумаба при неконтролируемой персистирующей астме^{2, 6}.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании участвовало 1902 пациента с неконтролируемой персистирующей БА на фоне применения средних и высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) в сочетании с одним или двумя дополнительными базисными препаратами. Набор пациентов в исследование проводили исключительно на основании клинических критериев, сведения о каких-либо заранее установленных биомаркерах не учитывались.

Первичная цель исследования заключалась в оценке эффективности дупилумаба.

Вторичные цели включали оценку безопасности и переносимости препарата, а также его влияния на исходы, о которых сообщали пациенты.

Основные критерии включения в исследование:

Долгосрочная эффективность и безопасность дупилумаба (исследование QUEST)

- лица старше 12 лет;
- астма, установленная врачом ≥ 12 месяцев до включения в исследование;
- ИГКС в средних и высоких дозах плюс один-два дополнительных препарата для контроля астмы в течение ≥ 3 месяцев со стабильной дозой ИГКС в течение более одного месяца до первого визита, разрешалось применение третьего контролирующего препарата;
- объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) до применения бронходилататора (БД) $\leq 80\%$ от должного у взрослых ($\leq 90\%$ у подростков) во время скрининга;
- обратимость $ОФВ_1 \geq 12\%$ и 200 мл после применения короткодействующего бета-2-агониста до рандомизации.

Кроме того, критериями включения считались: оценка по опроснику контроля БА (АСQ-5) $\geq 1,5$; обострение БА за последний год и, как следствие, госпитализация/вызов неотложной помощи или короткий курс системных ГКС; отсутствие требований к содержанию уровня эозинофилов крови или каких-либо других биомаркеров 2-го типа воспаления.

Критерии не включения:

- масса тела < 30 кг;
- тяжелые обострения в течение месяца до скрининга;
- хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания легких;
- признаки поражения легких, не связанные с астмой;
- курение в настоящее время, или прекращение курения как минимум за шесть месяцев до первого визита, или указание на более 10 пачко-лет курения;
- сопутствующие заболевания, способные повлиять на оценку терапии препаратом.

После 3–5-недельного скрининга пациенты были рандомизированы на четыре группы: дупилумаб (подкожно) 200 мг один раз в две недели, дупилумаб (подкожно) 300 мг один раз в две недели, плацебо (подкожно) 200 мг один раз в две недели и плацебо 300 мг один раз в две недели. В первый день вводилась двойная доза (400 или 600 мг соответственно). Базисная терапия предполагала применение средних или высоких доз ИГКС плюс препарат поддерживающей терапии. Лечение продолжалось 52 недели с последующим наблюдением в течение 12 недель.

Основной первичной конечной точкой эффективности служила годовая частота тяжелых обострений за 52-недельный период лечения, а также абсолютное изменение $ОФВ_1$ на 12-й неделе до применения БД по сравнению с исходным значением.

Основными вторичными точками были:

- годовая частота тяжелых обострений у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл и ≥ 300 кл/мкл;
- абсолютное изменение $ОФВ_1$ на 12-й неделе у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл и ≥ 300 кл/мкл по сравнению с исходным значением;
- изменение балльной оценки по АСQ-5 на 24-й неделе и изменение общего балла по опроснику AQLQ на 24-й неделе по сравнению с исходным показателем;
- приведенная к годовому показателю частота тяжелых обострений БА, приведших к госпитализации или вызову скорой помощи.

Оценка исходных демографических и клинических данных показала, что средний возраст паци-

⁶ Busse W.W., Maspero J.F., Rabe K.F. et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 5. P. 737–748.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ентов – участников исследования составил 47,9 года. Женщин было несколько больше, чем мужчин. Среднее значение индекса массы тела – 29,20 кг/м². 51% пациентов получали высокие дозы комбинаций ИГКС/бета-2-агонистов длительного действия, 12% имели курение в анамнезе.

У пациентов отмечалось в среднем более двух обострений БА за прошедший год, среднее значение ОФВ₁ – 58,4% при средней обратимости 26,2%. У пациентов отсутствовал контроль над заболеванием, о чем свидетельствовала средняя оценка по шкале АСQ-5 2,76 балла. Качество жизни было существенно ниже, чем у здоровых лиц, – средняя общая оценка по шкале AQLQ 4,29 балла.

Средняя оценка симптомов астмы утром и вечером, а также среднее количество эозинофилов крови (360 кл/мкл) отличались от нормы. В исследование вошли пациенты с достаточно высоким уровнем концентрации общего IgE – в среднем 432 при норме до 100 МЕ/мл, а также с повышенным уровнем FeNO – 35 ppb.

Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой астмой средней и тяжелой степени – на 48–46% по сравнению с плацебо.

Скорректированная частота тяжелых обострений в годовом исчислении на протяжении 52-недельного периода лечения по сравнению с количеством тяжелых обострений в течение предшествующего года в группах дупилумаба также существенно отличалась от групп плацебо.

Согласно данным субанализа, у пациентов, имевших более одного обострения в течение предшествующего года, дупилумаб снижал частоту обострений на 48–46% по сравнению с плацебо, у пациентов с двумя и более обострениями – на 59–53%, у пациентов с более чем тремя обострениями в анамнезе – на 64–62%. У пациентов с более чем четырь-

мя обострениями за предыдущий до включения в исследование год дупилумаб снижал частоту тяжелых обострений астмы на 78% по сравнению с плацебо.

Оценка частоты тяжелых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов показала, что, чем интенсивнее воспаление, тем выше эффективность дупилумаба. У пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл при использовании дупилумаба частота тяжелых обострений снижалась на 56–60%, у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл – на 66–67%, с уровнем ≥ 500 кл/мкл – на 74–71% по сравнению с плацебо.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении сокращения частоты тяжелых обострений в зависимости от исходных уровней FeNO. На фоне применения дупилумаба у пациентов с исходным уровнем FeNO > 25 ppb статистически значимо снижалась частота обострений на 65–61%, у пациентов с исходным FeNO ≥ 50 ppb – на 69–70% по сравнению с плацебо.

Важно, что дупилумаб статистически значимо уменьшал частоту тяжелых обострений, требовавших госпитализации или обращений за неотложной помощью, – на 47%.

Дупилумаб продемонстрировал преимущество перед плацебо и по динамике ОФВ₁. У пациентов с неконтролируемой персистирующей астмой дупилумаб в дозе 200 и 300 мг каждые две недели подкожно улучшал функцию легких уже после первой инъекции. Максимальный эффект отмечался к 4–6-й неделе терапии. Таким образом, эффект дупилумаба был быстрым и стабильным на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

Дупилумаб статистически значимо улучшал контроль БА по оценке показателей АСQ-5 к 24-й неделе по сравнению с плацебо. Исходя из показателей изменения оценки по шкале AQLQ, терапия дупилумабом приводила к ста-

тистически значимому улучшению качества жизни пациентов уже к 24-й неделе по сравнению с исходными значениями в общей популяции.

При использовании дупилумаба статистически значимо и быстро уменьшалась выраженность утренних и вечерних симптомов. Такое улучшение сохранялось в течение всего 52-недельного периода лечения.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Частыми нежелательными явлениями были реакции в месте введения препарата – 17 против 8% в группе плацебо. В большинстве своем реакция отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не приводила к отказу от терапии. Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, была сопоставима с таковой в группах плацебо – 5 и 5% соответственно.

Профессор О.М. Курбачева констатировала, что исследование III фазы Liberty Asthma QUEST проводилось с участием широкой популяции подростков и взрослых с неконтролируемой персистирующей астмой с использованием исключительно клинических критериев (без отбора на основании исходного уровня T2-биомаркеров). Применение дупилумаба в общей популяции пациентов улучшало исходы астмы по основным доменам. Зафиксировано статистически значимое снижение частоты тяжелых обострений, в том числе требовавших госпитализации или неотложной помощи, а также статистически значимое улучшение контроля БА, ОФВ₁, качества жизни, утренних и вечерних симптомов, согласно оценке пациентов.

Дупилумаб в дозах 200 и 300 мг одинаково эффективен. Эффективность не зависела от исходных показателей биомаркеров воспаления, таких как уровни эозинофилов крови или FeNO. В целом дупилумаб хорошо переносился пациентами.

аллергология и иммунология



Новая опция для достижения стероид-спарринг-эффекта у пациентов с гормонозависимой БА (исследование VENTURE). Зависит ли эффективность дупилумаба от уровня биомаркеров Т2-воспаления?

Второй доклад профессора Н.М. Ненашевой был посвящен результатам исследования VENTURE по оценке эффективности и безопасности дупилумаба у пациентов с гормонозависимой БА.

В начале выступления Наталья Михайловна кратко представила данные о распространенности стероидозависимой тяжелой астмы в популяции больных БА. Так, от 30 до 40% пациентов с тяжелой астмой нуждаются в регулярном использовании пероральных ГКС. В частности, в Великобритании количество таких больных достигает 34–58%, в Италии – 64%. По предварительным данным Российского национального регистра, 10% пациентов с тяжелой астмой получают пероральные ГКС.

Установлено, что длительный прием системных ГКС приводит к развитию осложнений. У пациентов с тяжелой БА, регулярно принимающих системные ГКС, в 1,5 раза чаще развивается сахарный диабет 2-го типа, в пять раз чаще – остеопороз, почти в четыре раза чаще – язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, почти в два раза чаще – катаракта⁷.

Не случайно особый интерес у экспертов вызывают результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы Liberty Asthma VENTURE. В нем участвовали пациенты с гормонозависимой тяжелой БА независимо от исходного числа эозинофилов или других биомаркеров Т2-воспаления⁸.

Основной целью исследования VENTURE стала оценка эффективности дупилумаба в аспекте

снижения поддерживающей дозы пероральных ГКС при тяжелой гормонозависимой астме. Вторичные цели включали оценку безопасности и переносимости дупилумаба, его влияние на улучшение исходов, сообщаемых пациентами. Длительность исследования составила 24 недели.

Основные критерии включения в исследование:

- возраст старше 12 лет;
- диагноз астмы, установленный врачом более года назад;
- регулярное применение системных ГКС на протяжении как минимум шести месяцев до первого визита и стабильная доза пероральных ГКС в течение четырех недель до скрининга;
- применение преднизолона в дозах от 5 до 35 мг/сут во время первого визита или рандомизации;
- использование на текущий момент высоких доз ИГКС (≥ 500 мкг по флутиказона пропionato) плюс до двух препаратов для контроля астмы в течение трех месяцев и более.

Критерии также включали ОФВ₁ до применения БД $\leq 80\%$ от должного значения у взрослых ($\leq 90\%$ у подростков) во время первого визита, обратимость ОФВ₁ $\geq 12\%$ и 200 мл, отсутствие требований к содержанию определенного уровня эозинофилов крови или каких-либо других биомаркеров 2-го типа воспаления.

После 3–10-недельного скрининга 210 пациентов были рандомизированы в две группы: дупилумаб (подкожно) 300 мг один раз в две недели и плацебо 300 мг один раз в две недели. Нагрузочная доза со-

ставила 600 мг – две инъекции по 300 мг.

Первичной конечной точкой считалось процентное снижение дозы пероральных ГКС в период от исходного уровня до 24-й недели при одновременном поддержании контроля астмы.

Ключевые вторичные точки:

- процент пациентов, достигших снижения дозы пероральных ГКС на 50% и более по сравнению с исходным уровнем при сохранении контроля БА;
- процент пациентов, достигших снижения дозы до < 5 мг/сут при сохранении контроля БА;
- процент пациентов, более не нуждавшихся в приеме пероральных ГКС при сохранении контроля астмы;
- количество тяжелых обострений БА, приведенное к годовому значению;
- абсолютное изменение пребронхидилатационного значения (пре-БД) ОФВ₁ по сравнению с исходным;
- изменение балльной оценки по ACQ-5 в период от исходного уровня до 24-й недели.

В исследовании участвовали взрослые пациенты (средний возраст – 51 год) с тяжелой формой стероидозависимой астмы, средняя частота обострений составила более чем два за прошедший год, сниженной функцией легких (среднее значение пре-БД ОФВ₁ – 52% при средней обратимости 0,28 л), двухлетним опытом применения пероральных ГКС, оптимизированная средняя суточная доза которых на исходном уровне составила 11–12 мг. Несмотря на прием ГКС, среднее количество эозинофилов крови составляло 347 кл/мкл, FeNO – 37,61 ppb.

Согласно данным исследования, дупилумаб статистически значимо снижал использование пероральных ГКС по сравнению с плаце-

⁷ Sweeney J., Patterson C.C., Menzies-Gow A. et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry // Thorax. 2016. Vol. 71. № 4. P. 339–346.

⁸ Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 26. P. 2475–2485.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

бо к 24-й неделе лечения в общей популяции. На фоне применения дупилумаба прием пероральных ГКС снижался в среднем на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%).

Дупилумаб продемонстрировал статистически значимое преимущество перед плацебо и в достижении вторичных конечных точек. У пациентов, получавших дупилумаб, вероятность снижения дозы пероральных ГКС и их полной отмены была статистически значимо выше. В группе дупилумаба сокращения дозы пероральных ГКС на 50% и более достигли 80% пациентов, в группе плацебо – 53% пациентов, уменьшения дозы пероральных ГКС до < 5 мг/сут – 72 и 37% пациентов соответственно. В группе дупилумаба 52% пациентов более не нуждались в пероральных ГКС. В группе плацебо таковых насчитывалось 29%.

Дупилумаб статистически значимо уменьшал частоту тяжелых обострений при широком спектре исходных уровней эозинофилов. В группе дупилумаба у пациентов с исходным содержанием эозинофилов крови ≤ 150 кл/мкл частота тяжелых обострений сократилась на 60%, у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 кл/мкл – на 58%, у пациентов с исходным уровнем ≥ 300 кл/мкл – на 71%.

Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке частоты тяжелых обострений БА в зависимости от исходных уровней FeNO. Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяже-

лых обострений: у пациентов с FeNO < 25 ppb – на 30%, у пациентов с FeNO < 50 ppb – на 81%, с FeNO ≥ 50 ppb – на 47%.

Важно, что через 24 недели в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы регистрировались на 59% реже, чем в группе плацебо, и отмечалось статистически значимое улучшение функции легких, при одновременном снижении дозы или полной отмене пероральных ГКС. Уже после первой инъекции дупилумаба наблюдалось выраженное улучшение функции легких, сохранявшееся на протяжении 24 недель, независимо от титрования дозы пероральных ГКС (скорректированная разность ОФВ₁ составила 220 мл по сравнению с группой плацебо). Следует отметить, что на фоне применения дупилумаба статистически значимо улучшалась функция легких при широком спектре исходных уровней эозинофилов и FeNO.

Терапия дупилумабом способствовала достижению контроля астмы у большинства пациентов. Подтверждение тому – результаты изменения оценки по шкале ACQ-5. При использовании дупилумаба статистически значимо улучшался контроль астмы в общей популяции по сравнению с группой плацебо (-1,05 против -0,58 соответственно).

Переносимость дупилумаба была хорошей. Общее количество любых нежелательных явлений в группе дупилумаба было сопоставимо с таковым в группе плацебо (62 против 64%). Наиболее часты-

ми нежелательными явлениями в группе дупилумаба были транзиторное повышение уровня эозинофилов периферической крови (14 против 1%), которое не имело клинического значения, и реакция в месте инъекции (9 против 4%).

В исследовании Liberty Asthma VENTURE была включена широкая популяция пациентов с тяжелой гормонозависимой БА с использованием клинических критериев, то есть без отбора по исходному уровню биомаркеров, характерных для T2-воспаления. Исследование показало, что:

- ✓ дупилумаб статистически значимо сокращает дозы пероральных ГКС при одновременном снижении частоты тяжелых обострений БА и улучшении функции легких;
- ✓ дупилумаб статистически значимо улучшает оценку по шкале ACQ-5, что указывает на улучшение контроля астмы;
- ✓ эффективность дупилумаба не зависит от исходных уровней эозинофилов и FeNO. При этом у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов или FeNO результаты более выраженные и устойчивые;
- ✓ терапия дупилумабом в целом хорошо переносится пациентами.

При гормонозависимой БА Дупиксент® (дупилумаб) вводится подкожно взрослым и детям старше 12 лет по схеме: начальная или нагрузочная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее – 300 мг каждые две недели.

Что важно знать о потере функции легких у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой

Как отметил профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ, астма, характеризующаяся хроническим воспалением,

относится к обструктивным заболеваниям легких. Именно бронхиальная обструкция во многом обуславливает клиническую картину.

При нарушении бронхиальной проходимости изменяется просвет бронхиального дерева. Даже небольшое утолщение стенки бронхов, незначительное сокраще-



Профессор, д.м.н.
З.П. Айсанов



ние гладкой мускулатуры бронхов приводит к существенному повышению сопротивления дыхательных путей. Механизм обструкции принято диагностировать методом спирометрии. О наличии БА свидетельствует повышенная реакция на внешние бронхоконстрикторные стимулы.

Обострение БА – основной фактор прогрессирования снижения легочной функции. Частые обострения заболевания способствуют ускоренному снижению функции легких. В результате повышается выраженность симптоматики в виде одышки, свистящего дыхания, чувства стеснения в грудной клетке. К развитию симптомов приводит и гипервоздушность легких – следствие бронхиальной обструкции. У пациентов с персистирующей БА и плохим контролем риск будущих обострений и снижения функции легких продолжает увеличиваться, ускоряя прогрессирование заболевания.

Стандартная базисная терапия влияет на обратимые механизмы обструкции.

Ремоделирование бронхов на уровне мелких бронхов считается необратимым механизмом. Поиск терапевтических путей, способных воздействовать на этот фактор, чрезвычайно важен. В данном аспекте особый интерес представляют цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 как основные факторы, опосредующие Т2-воспаление. Они обладают уникальными и частично дублирующими функциями, в том числе в отношении компонентов, влияющих на ремоделирование легких. Например, ИЛ-4 способствует дифференцировке Th2-клеток. Гиперплазия бокаловидных кле-

ток, гиперпродукция слизи, отложение коллагена, пролиферация гладких мышц дыхательных путей, увеличение их сократимости, гиперреактивность дыхательных путей происходят под влиянием ИЛ-13.

Фиброз и ремоделирование дыхательных путей, переключение В-лимфоцитов на синтез изотипа IgE, дисфункция эпителиального барьера, привлечение и миграция эозинофилов в ткани осуществляются при участии ИЛ-4 и ИЛ-13. Таким образом, функции этих двух цитокинов частично совпадают⁹⁻¹¹ и реализуются на уровне ремоделирования бронхиального дерева, особенно на уровне мелких бронхов.

Несомненно, важным компонентом, связанным со степенью тяжести астмы, является пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), которая приводит к увеличению их сократимости и обструкции дыхательных путей. Какова роль ИЛ-13? Доказано, что ИЛ-13 увеличивает приток ионов кальция в ГМК дыхательных путей в ответ на ингаляцию гистамина. В итоге ИЛ-13 увеличивает сократимость и массу ГМК дыхательных путей, увеличивает процессы их пролиферации¹².

Гистологическая картина субэпителиального фиброза у больных БА существенно отличается от таковой у пациентов с нормальными дыхательными путями. На фоне субэпителиального фиброза, обусловленного дисбалансом между образованием и распадом белка межклеточного матрикса в дыхательных путях, утолщается базальная мембрана под эпителием. Механизмы, приводящие к фиб-

розу, также связаны с воспалением дыхательных путей. Установлено, что ИЛ-13 участвует в развитии фиброза посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta).

ИЛ-13 вносит вклад в патофизиологические структурные изменения эпителия и подслизистого слоя дыхательных путей. Под действием ИЛ-13 возрастает число бокаловидных клеток, утолщается гладкая мускулатура, развиваются субэпителиальный фиброз, ангиогенез, происходит увеличение бронхиальных желез, что приводит к сужению просвета бронхов^{13, 14}.

Основные эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 в ремоделировании дыхательных путей затрагивают практически все элементы сужения просвета бронхиального дерева, наблюдаемые при легочных заболеваниях. Имеются в виду гиперплазия бокаловидных клеток, десквамация эпителия и пролиферация гладких мышц, субэпителиальный фиброз и увеличение толщины базальной мембраны. Антитела к ИЛ-4 и ИЛ-13 могут в значительной степени влиять на эти компоненты.

Системная таргетная биологическая терапия воздействует прежде всего на мускулатуру мелких бронхов. Мелкие бронхи – часть респираторного тракта, участвующая не только в проведении воздуха, но и газообмене (влияя на вентиляционно-перфузионное отношение). Улучшение вентиляции неизменно приводит к улучшению вентиляционно-перфузионного отношения, а следовательно, к улучшению газообмена.

Результаты исследования Liberty Asthma QUEST продемонстриро-

⁹ Robinson D., Humbert M., Buhl R. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications // Clin. Exp. Allergy. 2017. Vol. 47. № 2. P. 161–175.

¹⁰ Corren J. Role of interleukin-13 in asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. 2013. Vol. 13. № 5. P. 415–420.

¹¹ Fulkerson P.C., Rothenberg M.E. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12. № 2. P. 117–129.

¹² Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C. et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma // J. Asthma Allergy. 2014. Vol. 7. P. 123–130.

¹³ Firszt R., Francisco D., Church T.D. et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-β1 in airway fibroblasts in asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 2. P. 464–473.

¹⁴ Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol. 367. № 3. P. 551–569.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

вали, что терапия дупилумабом способствует существенному росту объема ОФВ₁, измеренного до применения БД. Уже на второй неделе применения дупилумаба отмечается статистически значимое улучшение легочной функции, стойко сохраняющееся до 52-й недели лечения.

Кроме того, при использовании дупилумаба регистрируется высокий показатель объема ОФВ₁, измеренного после применения БД на четвертой и восьмой неделях 52-недельного периода лечения. Высокие постбронходилатационные показатели подтверждают эффективность дупилумаба в улучшении легочной функции².

Изменения ОФВ₁ к 12-й неделе по сравнению с исходными значениями в зависимости от количества тяжелых обострений в течение последнего года свидетельствуют

о том, что дупилумаб улучшает легочную функцию независимо от числа тяжелых обострений БА в анамнезе. Кроме того, устойчивое улучшение функции легких на фоне терапии дупилумабом отмечается у пациентов с исходным уровнем эозинофилов ≥ 150 кл/мкл. При использовании дупилумаба статистически значимо улучшается функция легких у пациентов с FeNO ≥ 25 ppb. Подводя итог, профессор З.Р. Айсанов отметил, что ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5 являются ключевыми патофизиологическими компонентами астмы, характеризующимися уникальными и частично совпадающими эффектами при T2-воспалении. ИЛ-4 и ИЛ-13 играют основную роль в процессах ремоделирования бронхиального дерева. Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное IgG4

антитело связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4, что приводит к ингибированию ИЛ-4- и ИЛ-13-сигнализации и уменьшению каскада воспаления.

В исследовании Liberty Asthma QUEST дупилумаб улучшал исходы БА по всем ключевым доменам в общей популяции пациентов. Эффективность препарата не зависела от исходных уровней эозинофилов и FeNO. Тем не менее более выраженные и устойчивые результаты отмечались у пациентов с повышенными исходными уровнями эозинофилов и FeNO. Улучшение функции легких регистрировалось уже через две недели после первой инъекции. При этом устойчивое улучшение функции легких наблюдалось на протяжении всего 52-недельного периода лечения.

От науки к реальной клинической практике: как помочь пациентам с широким спектром аллергических заболеваний

В начале своего выступления профессор Университетского медицинского центра Шлезвиг – Гольштейн (отделение дерматологии, кампус Любек) Diamant THASCI отметил, что астма, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит (ХПРС) и АтД относятся к одним из часто встречающихся в рутинной практике заболеваний. Это совершенно разные нозологии, но их объединяют такие факторы, как увеличение уровней эозинофилов и IgE, нарушение барьерной функции и гиперплазия эпителия. Как известно, воспаление 2-го типа (T2-воспаление) лежит в основе развития не только АтД, но также астмы и ХПРС¹. В развитии собственно воспалительной реакции ведущая роль принадлежит интерлейкинам, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13.

Интерлейкины задействованы в развитии как острой, так и хронической стадии АтД. Под воздействием окружающей среды и при наличии предрасположенности нарушается целостность кожного барьера, происходят дифференцировка наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа (Th2), выброс большого количества ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31. Повышение продукции интерлейкинов само по себе может вызывать воспаление кожи, индуцировать нарушение кожного барьера.

Кожный зуд – основной симптом АтД. Именно с ним связано нарушение целостности кожного барьера, который обеспечивает механическую защиту кожи. Не случайно у больных АтД развиваются бактериальные, вирусные и грибковые



Профессор
D. Thaci

кожные инфекции, а также существенно повышается риск развития гнездной алопеции, хронической крапивницы, витилиго и ряда аутоиммунных заболеваний. В то же время у пациентов с АтД нередко присутствуют сопутствующие заболевания, опосредованные T2-воспалением (БА, аллергический ринит, ХПРС)^{15, 16}.

¹⁵ Du Vivier A. Dermatology in practice. London: Gower Medical Publishing, 1990.

¹⁶ Kokkonen J, Niinimäki A. Increased incidence of autoimmune disorders as a late complication in children with early onset dermatitis and/or milk allergy // J. Autoimmun. 2004. Vol. 22. № 4. P. 341–344.



АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют состояние кожного барьера и иммунной системы, факторы окружающей среды. Доказано взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой. Так, у ребенка с нормальной микробиотой снижается риск развития астмы. Ранний контакт с аллергенами позволяет повысить толерантность к различным раздражителям и триггерам. При этом важно сохранять кожу здоровой. Здоровая кожа – барьер, защищающий организм от проникновения антигенов и последующего запуска каскада аллергических реакций. В противном случае внешние факторы (аллергены, бактерии) стимулируют иммунную систему, способствуя развитию Т2-воспаления и атопического марша. Как следствие – дополнительная продукция Th2, избыточное образование ИЛ-4 и ИЛ-13, воздействие на В-клетки с последующим переключением класса иммуноглобулинов и выработкой большого количества IgE (IgE class switching). Эти процессы реализуются в рамках атопического марша и становятся причиной развития аллергических заболеваний – астмы, аллергического ринита, пищевой аллергии и др.¹⁷

В патогенезе аллергических заболеваний задействован ряд интерлейкинов, прежде всего ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Именно ИЛ-4 и ИЛ-13 опосредуют воспаление и барьерную дисфункцию при АтД. Дупилумаб ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, блокирует

эффекты данных Т2-цитокинов¹⁸. Эффективность дупилумаба подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с высоким уровнем доказательности. Применение таргетного препарата способствует уменьшению степени поражения кожи и выраженности зуда. Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований SOLO1 и SOLO2 продемонстрировали эффективность дупилумаба в монотерапии у пациентов с АтД, в том числе с астмой в анамнезе. Через 16 недель использования обоих режимов терапии дупилумабом сопоставимое количество пациентов с АтД (39,8–41%) и коморбидных больных АтД и астмой (34,1–31,9%) достигли нуля или одного балла (чистая или почти чистая кожа) по шкале общей оценки исследователем (IGA – Investigator Global Assessment) и снижения показателя на 2 балла и более относительно исходного уровня. Кроме того, не менее чем у 50% пациентов с АтД и 50% коморбидных больных АтД и астмой отмечалось уменьшение тяжести дерматита/кожных проявлений на 75% по шкале EASI (EASI-75). Применение дупилумаба также сопровождалось достоверным уменьшением зуда.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CHRONOS оценивали эффективность длительного применения дупилумаба совместно с топическими ГКС. Такая терапия наряду с улучшением течения АтД, выраженным уменьшением кожных проявлений и зуда обес-

печивала снижение уровня общего IgE в сыворотке крови на протяжении 52 недель лечения. К концу лечения уровень общего IgE в группах дупилумаба снизился на 70%.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали клиническую эффективность дупилумаба как в монотерапии, так и в комбинации с топическим ГКС при АтД и астме, хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности при длительном применении^{19, 20}.

По мнению докладчика, дупилумаб – перспективный препарат. С его появлением расширяются возможности лечения тяжелых пациентов с АтД и астмой.

Заключение

Появление в арсенале российских специалистов биологического препарата Дупиксент® (дупилумаб), ингибирующего функции ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, зарегистрированного в России в апреле 2019 г., расширяет возможности лечения больных со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА, среднетяжелым и тяжелым АтД и их сочетанием.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность и благоприятный профиль безопасности дупилумаба у пациентов с неконтролируемой персистирующей БА, у больных гормонозависимой астмой, а также у пациентов с АтД и их сочетанием. 🌟

¹⁷ Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 6. P. 1723–1734.

¹⁸ Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 2. P. 324–336.

¹⁹ Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 24. P. 2335–2348.

²⁰ Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2287–2303.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXIX

Национального конгресса по болезням органов дыхания

29 октября –
1 ноября 2019 г.
Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2019 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

- Эпидемиология заболеваний органов дыхания
- Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания
- Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети
- Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания
- Клинические рекомендации – практика врача-пульмонолога
- Орфанные заболевания
- Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия
- Профессиональные заболевания легких
- Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания
- Легочная гипертензия
- Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты
- Морфология для клиницистов
- Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению
- Медицина сна
- Образовательные программы в пульмонологии
- Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2019)

через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru.

Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2019 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2019 г. по e-mail rropulmo@mail.ru с пометкой:

«Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761- 8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-7302, 8 (499) 113-3560

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 5 октября 2019 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

тел.: 8 (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906



Тяжелый атопический синдром. Бронхиальная астма и атопический дерматит – две истории с одним главным героем

Благодаря научным исследованиям последних лет представления о механизмах развития аллергического воспаления значительно расширились. Были разработаны новые фармакологические препараты направленного действия, влияющие на ключевые звенья патогенеза аллергического воспаления. Участники симпозиума, посвященного актуальным вопросам лечения пациентов с атопическим синдромом, обсудили общие патофизиологические основы развития аллергических заболеваний, современные методы диагностики и лечения атопического дерматита (АтД) и бронхиальной астмы (БА). Особое внимание было уделено преимуществам таргетного биологического препарата дупилумаба в лечении пациентов с АтД и БА тяжелого и среднетяжелого течения.



Профессор, д.м.н.
Н.И. Ильина

Симпозиум открыла заместитель директора и главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Наталья Ивановна ИЛЬИНА. Она отметила, что в современной клинической практике группа пациентов с сочетанной патологией – наличием бронхиальной астмы (БА) и распространенного атопического дерматита (АтД) требует особого терапевтического подхода и высокой фармакологической нагрузки.

Благодаря успехам молекулярной и фундаментальной биологии, расшифровке патофизиологических механизмов

Почему нужно помнить о связи тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита

ряда заболеваний возник новый термин «иммуноопосредованные воспалительные заболевания» (ИОВЗ). Под ИОВЗ понимают группу болезней, характеризующихся нарушением иммунной регуляции, формированием хронического воспаления и повреждением тканей. Выделяют заболевания, ассоциированные с Т-лимфоцитами – Т-хелперами первого типа (Th1) и Т-хелперами второго типа (Th2), и заболевания, связанные с другими воспалительными цитокинами. К заболеваниям, ассоциированным с Th1, относят болезнь Крона, псориаз, сахарный диабет 1-го типа, саркоидоз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системную красную волчанку, гигантоклеточный артериит, увеит, к Th2-ассоциированным заболеваниям – БА, аллергию, легочный фиброз, язвенный колит и т.д. В свою очередь с воспалительными цитокинами связывают развитие хронической обструктивной болезни легких, остеоартрита.

Как известно, острое воспаление – естественная реакция организма на внедрение патогена или аллергена, направленная на его элиминацию. Если по той или иной причине патоген не элиминируется, воспаление персистирует, организм перестает распознавать собственные белки. В этом случае развиваются хронические ИОВЗ, характеризующиеся гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Характер нарушения цитокиновой регуляции может быть отличительным признаком отдельного патологического процесса.

Концепция развития ИОВЗ имеет огромное значение. Понимание, что внешне несвязанные заболевания могут иметь общую этиологию и молекулярно-клеточные механизмы, призвано кардинальным образом изменить стратегию терапии. В настоящее время появляются новые концепции в лечении ИОВЗ, основанные:

- на блокировании ключевых цитокинов;
- подавлении миграции или активации патогенетических Т-клеток и других иммунных клеток;



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

- изменении направления дифференцировки определенных субклонов Т-клеток с использованием моноклональных антител, рекомбинантных белков, олигонуклеотидов и других типов препаратов. Моноклональные антитела, связываясь со специфическими молекулярными мишенями, блокируют эффекторный белок или клеточный рецептор.

В основе производства биологических препаратов лежат биологические процессы. Препараты подразделяют на три типа:

- 1) вещества, которые почти идентичны ключевым сигнальным белкам организма, например инсулин, эритропоэтин, гормоны роста;
- 2) моноклональные антитела, сходные с антителами, которые используются собственной

иммунной системой, однако их структура спланирована специально для того, чтобы имитировать или блокировать определенное вещество организма либо воздействовать на клетки определенного типа;

- 3) рецепторы, имитирующие биологическую функцию существующих в организме рецепторов.
- Говоря о фармакокинетике и фармакологических свойствах данных препаратов, следует отметить их высокую селективность и незначительное количество побочных эффектов. Опыт применения уже существующих и зарегистрированных моноклональных антител при аллергическом рините, БА и АтД свидетельствует о том, что при высокой эффективности они достаточно безопасны. Препарат дупилумаб – рекомбинантное моноклональное анти-

тело, идентичное человеческому, блокирующее передачу сигналов интерлейкина (ИЛ) 4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина 4 (ИЛ-4Rα), общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13.

В клинических исследованиях III фазы подтверждена высокая эффективность и безопасность препарата дупилумаб при БА и АтД у детей и взрослых.

Профессор Н.И. Ильина подчеркнула, что клинические исследования методов биологической терапии, в частности дупилумаба, при БА и АтД продолжаются. Но уже сегодня можно утверждать, что новые терапевтические опции дают возможность не только локально, но и системно воздействовать на аллергическое воспаление.

Прорыв в лечении атопического дерматита – долгосрочная эффективность и безопасность дупилумаба

По словам заведующей отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Елены Сергеевны ФЕДЕНКО, аллергическими заболеваниями страдают 30% населения планеты. Прежде всего это БА, заболевания кожи, в частности АтД, пищевая аллергия, анафилаксия, полипозный риносинусит¹. В основе развития данных заболеваний лежит единый патофизиологический механизм, а именно Th2-опосредованное иммунное воспаление. Ключевую роль в Th2-воспалении играют цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13².

Атопический дерматит – многофакторное заболевание, имеющее в своей основе генетическую предрасположенность к аллергическим заболеваниям, сложный иммунный

механизм развития воспаления в органе-мишени – коже и характеризующееся типичными клиническими проявлениями в виде высыпаний, ксероза³.

АтД сопровождается сильнейшим кожным зудом. При тяжелых формах заболевания развивается вторичная инфекция – бактериальная, грибковая или вирусная. По данным мировой статистики, АтД страдают 15–30% детского населения, 2–10% – взрослого. 15% больных АтД – пациенты с очень тяжелым течением заболевания.

В зависимости от возраста выделяют несколько фенотипов АтД: младенческий (три месяца – два года), детский (2–12 лет), подростковый и взрослый (12 лет и старше). По степени тяжести АтД подразделяют на легкий, среднетяжелый, тяжелый



Профессор, д.м.н.
Е.С. Феденко

и крайне тяжелый. Выделяют аллергический, неаллергический и аутоиммунный АтД. Он может быть ассоциирован с респираторными проявлениями, такими как аллергический ринит, БА, а также с пищевой аллергией.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что АтД – хроническое сис-

¹ Bieber T. Atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 14. P. 1483–1494.

² Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

³ Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 70. № 2. P. 338–351.



темное заболевание, развивающееся на фоне активации иммунной системы. У 46% больных АтД встречаются другие аллергические заболевания, в частности аллергический ринит и БА. Кроме того, пациенты с АтД нередко имеют сопутствующие заболевания других органов и систем (желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система)⁴.

Инфекции у больных АтД часто приобретают распространенный характер и протекают тяжелее, чем у здоровых лиц. По данным американского исследования, у взрослых больных АтД повышен риск кожных, респираторных и системных инфекций⁵. При этом у пациентов с АтД нередко выявляются герпетическая инфекция, рожистое воспаление, вирус простого герпеса. Среди респираторных инфекций аспергиллез и туберкулез у больных АтД обнаруживаются чаще, чем в других популяциях. АтД ассоциирован с развитием полиорганных системных инфекций: энцефалита, эндокардита, инфекционной артропатии, метициллинрезистентного золотистого стафилококка и др. Риск развития кожных (импетиго, контактный моллюск, вирус простого герпеса, кожные бородавки) и системных (отит, пневмония, стрептококковая и стафилококковая инфекции) инфекций у больных АтД с сопутствующими аллергическим ринитом и БА почти в два раза выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний.

Последние данные популяционных исследований свидетельствуют, что тяжелый АтД ассоциирован с постоянным риском развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта миокарда⁶.

Как известно, в патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически

детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2-типу. При АтД CD4+ Т-лимфоциты в пораженных и непораженных участках кожи активно секретируют Th2-цитокины, влияющие на функцию эпидермального барьера и способствующие дисрегуляции иммунной системы. Как уже отмечалось, повышенная экспрессия цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в эпидермисе индуцирует развитие выраженного аллергического воспаления и основных симптомов АтД.

Сегодня рассматриваются три основные концепции терапии АтД:

- 1) повышение устойчивости к воздействию специфических антигенов;
- 2) подавление Th2-направленного иммунного ответа;
- 3) воздействие на определенные мишени, участвующие в развитии воспаления.

Профессор Е.С. Феденко отметила, что XXI в. называют веком персонализированной медицины, главный принцип которой – лечить не болезнь, а больного. Таргетная терапия направлена на определенные иммунопатогенетические механизмы заболевания. Мишенями таргетной терапии являются патогенетические процессы, белки, молекулы, сигналы, установление которых стало возможным благодаря расширению знаний о молекулярных механизмах развития заболевания.

Первым в мире таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб – он был одобрен в США и Евросоюзе в 2017 г., а также зарегистрирован 4 апреля 2019 г. в России.

Дупилумаб (Дупиксент®) – рекомбинантное моноклональное антитело, идентичное человеческому,

которое блокирует альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4, общую для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13. Как следствие – нарушается передача сигнала по пути JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) и приостанавливается экспрессия большинства генов, вовлеченных в патогенез АтД.

Препарат Дупиксент® вводится подкожно. Рекомендованная доза у взрослых больных АтД: начальная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее – 300 мг каждые две недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа можно увеличить кратность применения до одного раза (300 мг) в неделю. Преимуществом препарата Дупиксент® является удобство применения. Раствор для подкожного введения помещен в шприц, готовый к использованию.

В настоящее время продолжается реализация программы клинических исследований фазы III использования препарата дупилумаб у детей и взрослых с АтД. Завершено исследование у детей с АтД в возрасте 12–18 лет. Идет набор пациентов в возрасте от шести месяцев до шести лет, 6–12 лет, от шести месяцев до 18 лет для участия в трех исследованиях. Исследования с участием взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД к настоящему моменту завершены.

Эффективность и безопасность препарата Дупиксент® у больных АтД оценивали в масштабном 52-недельном исследовании CHRONOS⁷. В него были включены 740 пациентов с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АтД. Больные были рандомизированы на три группы. Пациенты первой группы получали плацебо один раз в неделю, пациен-

⁴ Brunner P.M., Suárez-Fariñas M., He H. et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 8707.

⁵ Narla S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 1. P. 66–72.

⁶ Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study // BMJ. 2018. Vol. 361. P. k1786.

⁷ Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2287–2303.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ты второй – дупилумаб 300 мг один раз в две недели, третьей – дупилумаб 300 мг один раз в неделю. В ходе исследования пациентам всех групп разрешалось применять топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Топические препараты средней активности наносили один раз в сутки на область активных изменений кожи, ТГКС низкой активности – на чувствительные участки. При достижении контроля симптомов АтД топические ГКС низкой активности рекомендовалось применять один раз в сутки в течение семи дней с последующей отменой. При усилении симптомов проводили экстренную терапию ТГКС высокой или сверхвысокой активности или системную терапию.

Исходно большинство пациентов, включенных в исследование CHRONOS, имели сопутствующие аллергические заболевания. Во всех группах 37–41% пациентов с АтД страдали БА. Кроме того, у пациентов встречались пищевая аллергия, аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, хронический риносинусит, полипы носа.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность терапии дупи-

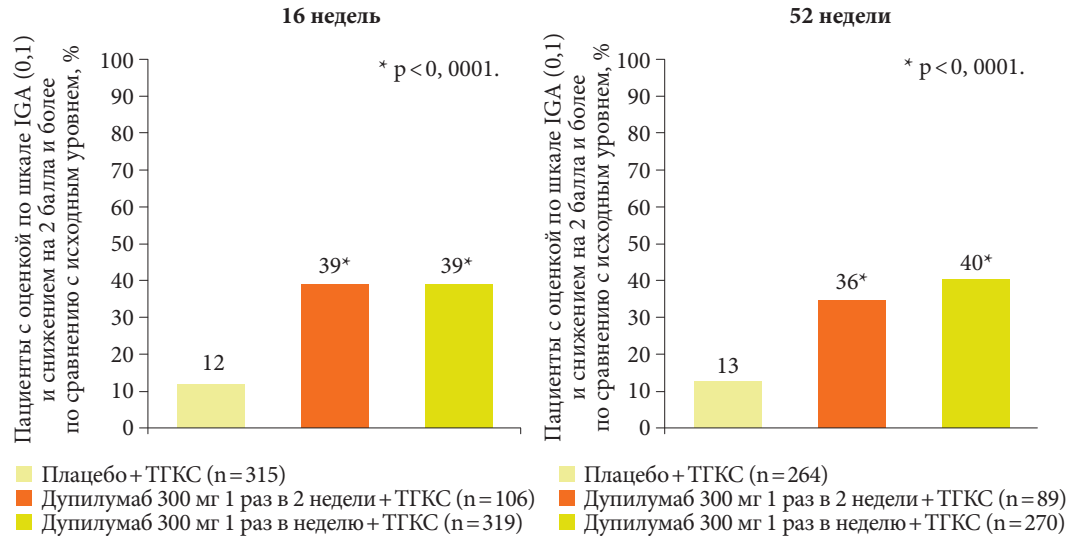


Рис. 1. Значимое и стойкое увеличение частоты ответа на терапию дупилумабом по шкале IGA

лумабом в сочетании с ТГКС. Зафиксировано значимое и стойкое увеличение частоты ответа на терапию дупилумабом по шкале IGA (Investigator's Global Assessment). Через 16 недель лечения дупилумабом у больных АтД отмечалось полное или частичное очищение кожи. Эффект сохранялся в течение всего периода применения препарата (рис. 1). Применение дупилумаба ассоциировалось с более частым дости-

жением улучшения по шкале EASI (Eczema Assessment Severity Index) на 75% (EASI-75) к 16-й и 52-й неделе терапии. Показано стойкое увеличение частоты достижения показателей по шкале EASI на 50/75/90 в течение 52 недель терапии дупилумабом (рис. 2).

На фоне терапии дупилумабом зафиксировано уменьшение интенсивности кожного зуда по шкале NRS (Numeric Rating Scale) уже на второй неделе лечения. Начало тера-

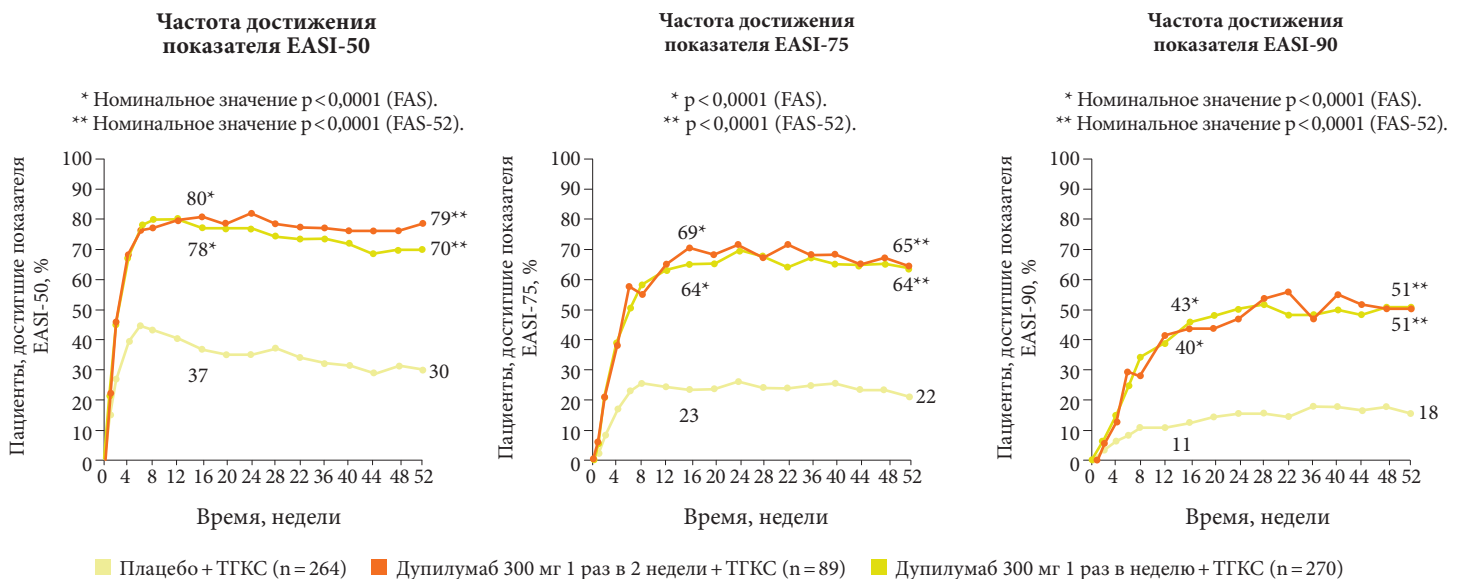


Рис. 2. Стойкое увеличение частоты достижения показателей по шкале EASI

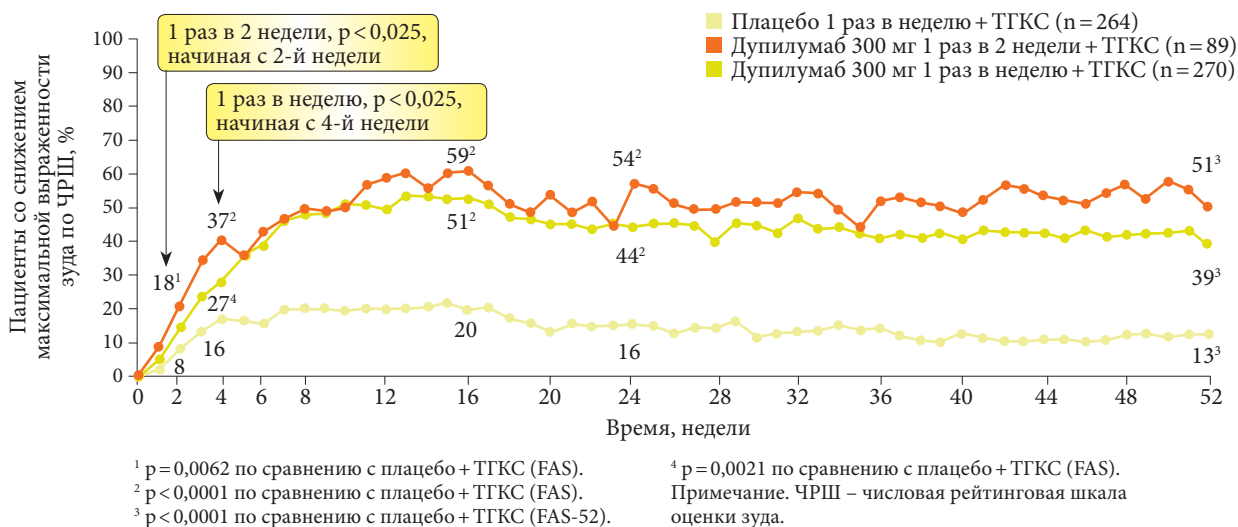


Рис. 3. Уменьшение интенсивности кожного зуда по ЧРШ (NRS - Numeric Rating Scale)

пегтического эффекта дупилумаба было быстрым, а положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3). Отмечалось положительное влияние дупилумаба на восстановление эпидермального барьера на протяжении 16 недель. В течение 52 недель неотложная помощь потребовалась меньшему количеству пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с больными, принимавшими плацебо. Переносимость дупилумаба была хорошей, профиль безопасности, который оценивался за 52 недели,

соответствовал профилю безопасности за 16-недельный период. Таким образом, терапия дупилумабом у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД способствовала быстрому и устойчивому снижению выраженности симптомов, а также существенному улучшению качества жизни. Через 16 недель равнозначные первичные конечные точки (оценка по шкале IGA (0,1) и показатель EASI-75) были достигнуты при использовании обоих режимов дозирования препарата. Зарегистрировано значимое уменьшение чувства зуда, а также

симптомов тревожности и депрессии. Эффективность препарата сохранялась на протяжении 52-недельного периода лечения. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости дупилумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. Подводя итог, профессор Е.С. Феденко подчеркнула, что дупилумаб коренным образом изменил концепцию длительного контроля над АтД, открыл новую эру эффективной и безопасной таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого дерматита и тяжелой БА.



К.м.н.
О.Г. Елисютина

Как помочь тяжелым пациентам с атопическим дерматитом в отсутствие ответа на иммунодепрессанты

Тему лечения пациентов с тяжелым течением АтД продолжила старший научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Ольга Гурьевна ЕЛИСЮТИНА. По ее словам, последние годы наблюдается увеличение частоты развития тяжелых форм АтД, резистентных

к стандартной терапии. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что доля таких пациентов неуклонно растет, практически 50% больных АтД имеют среднетяжелое и тяжелое течение заболевания^{8,9}. Атопический дерматит влияет на все сферы деятельности и качество жизни. Постоянная боль, зуд, нарушения сна, депрессивное состояние могут

⁸ Arkwright P.D., Motala C., Subramanian H. et al. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013. Vol. 1. № 2. P. 142–151.

⁹ Megna M., Patrino C., Balato A. et al. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease // Arch. Dermatol. Res. 2017. Vol. 309. № 6. P. 443–452.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

сопровождать пациентов на протяжении всей жизни. Сегодня принята концепция ступенчатого лечения АтД. Выбор терапии зависит от степени тяжести, продолжительности АтД и уже назначенной терапии.

Тяжелое течение АтД требует проведения системной терапии. Согласно консенсусным международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматологов, принятым в 2018 г., при тяжелом АтД показана системная иммуносупрессивная терапия: циклоспорин А, системные ГКС. На этой стадии лечения проводится также PUVA-терапия¹⁰. Рекомендовано также использование препаратов, не зарегистрированных в России. По данным французских исследователей, всего 42% пациентов с АтД, среднетяжелого и тяжелого течения получили системную терапию в течение 14 лет наблюдения. Только топические средства получали 58% пациентов. И в том и другом случае контроль симптомов АтД был недостаточным¹¹.

По данным европейских исследователей, пациенты с АтД часто получают системную терапию циклоспорином А (80%), пероральные ГКС – лишь в 7% случаев, другие иммунодепрессанты, применяемые вне показаний, – в 13% случаев¹².

В силу противовоспалительных и иммуносупрессивных эффектов системные ГКС широко используются при дерматологических заболеваниях. Однако применение пероральных ГКС при АтД ограничено, поскольку эффективность и безопасность

системной терапии АтД не были в достаточной мере доказаны в клинических исследованиях. Рекомендованная продолжительность пульс-терапии АтД пероральными ГКС составляет 2–4 дня, при снижении дозы – 2–4 недели. Прекращение приема системных ГКС нередко сопровождается рецидивом заболевания. При длительной терапии пероральными системными ГКС повышается риск нежелательных побочных эффектов, таких как глаукома, диабет, гипертония, остеопороз, синдром Кушинга, язва желудка^{13,14}.

Циклоспорин А считается препаратом первого ряда у пациентов с АтД, которым показана системная терапия. Это единственный одобренный в России и странах Европы иммуносупрессивный препарат для лечения пациентов с АтД. Рекомендованный период применения циклоспорино А – 3–6 месяцев, в отдельных случаях – до двух лет. Однако применение циклоспорино А часто сопровождается развитием серьезных побочных эффектов. По разным данным, 14–21% пациентов прекращают лечение из-за нежелательных явлений. Нередко развиваются нефротоксичность, гипертония, тремор, головная боль, парестезия, тошнота, диарея, миалгия, нарушается электролитный баланс¹⁰. В связи с этим при использовании циклоспорино А требуется мониторинг лабораторных показателей, в том числе органспецифичной токсичности¹⁵.

В некоторых случаях терапия циклоспорином А неэффективна. Показано, что 7–13% пациентов с АтД прекраща-

ют лечение циклоспорином из-за отсутствия или недостаточного ответа на терапию¹⁶.

Таким образом, применение циклоспорино А ограничено, с одной стороны, противопоказаниями, которые связаны с нарушениями функции почек и артериальной гипертензией, с другой – краткосрочным терапевтическим эффектом. Почти в половине случаев спустя две недели после окончания терапии циклоспорином А наблюдается рецидив заболевания¹⁷.

Системную терапию следует применять до достижения эффекта, но не более полугода. В настоящее время консенсус в отношении очередности применения препаратов системной терапии, начальной дозы и прерывания лечения не достигнут. При использовании системной терапии необходимы контроль лабораторных показателей и регулярная оценка распространенности и тяжести заболевания.

В последние годы отмечается недостаточный контроль заболевания у больных со среднетяжелым течением АтД. Так, опубликованы данные американских исследователей, которые проанализировали работу более 200 врачей и наблюдали свыше 1000 пациентов с АтД. Неудовлетворительный контроль АтД у больных со среднетяжелым и тяжелым течением, по оценке врачей, зарегистрирован в 58,7% случаев, удовлетворительный – лишь в 41,3% случаев. При этом данные опроса различаются в отношении среднетяжелого и тяжелого АтД.

¹⁰ Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 6. P. 850–878.

¹¹ Védie A.L., Ezzedine K., Amazan E. et al. Long-term use of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a monocentric retrospective study // Acta Derm. Venereol. 2016. Vol. 96. № 6. P. 802–806.

¹² Garritsen F.M., Roekevisch E., van der Schaft J. et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 10. P. 1905–1912.

¹³ Bußmann C., Novak N. Systemic therapy of atopic dermatitis // Allergol. Select. 2017. Vol. 1. № 1. P. 1–8.

¹⁴ Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 152–169.

¹⁵ Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. № 2. P. 327–349.

¹⁶ Garritsen F.M., Roekevisch E., van der Schaft J. et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. № 10. P. 1905–1912.

¹⁷ Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2007. Vol. 21. № 5. P. 606–619.

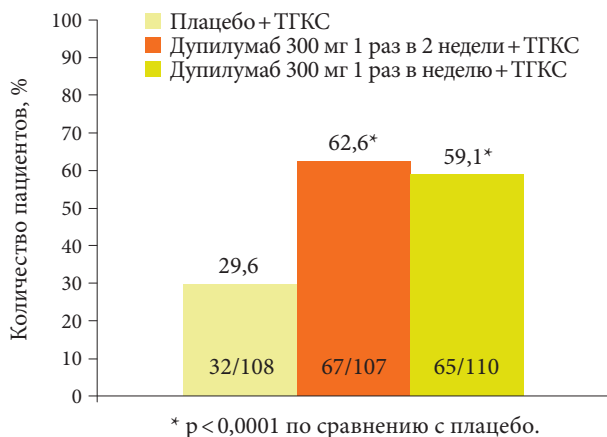


Рис. 4. Значительное улучшение в отношении частоты ответов по показателю EASI-75 к 16-й неделе лечения

Среднетяжелый АтД контролируется в 62,2% случаев, тяжелый АтД не контролируется в 76,6% случаев. Исследователи оценивали также контроль заболевания в зависимости от вида системной терапии по мнению врача. В 83,4% случаев лечения системными ГКС не достигнуто удовлетворительного результата. В отношении применения любых системных иммуносупрессантов неудовлетворительный контроль АтД составил 53,4%¹⁸. Докладчик представила клинический случай тяжелого АтД. Пациент 29 лет с персистирующим течением АтД с трехмесячного возраста, с кратковременными периодами относительной ремиссии в летнее время. Период относительной ремиссии с 10 до 17 лет. После 17 лет течение заболевания резко ухудшилось, возникали рецидивы пиодермии. Пациент неоднократно был госпитализирован (до шести раз в год), получал курсы системных ГКС (парентерально, перорально), системную антибактериальную терапию, наружную терапию топическими ГКС, эмоленты – с кратковременным эффектом. В возрасте пяти лет наблюдалась пищевая аллергия, с пяти лет – приступы затрудненного дыхания. Тяжелое течение АтД и наличие сопут-

ствующих аллергических заболеваний послужили основанием для присвоения пациенту в детстве группы инвалидности. Диагноз БА и аллергического риноконъюнктивита установлен в семь лет. Среди других заболеваний – сопутствующие рецидивирующие инфекции кожи, пиодермия, герпесвирусная инфекция, хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит. Под наблюдением специалистов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» больной находится с 21 года. При поступлении отмечались обширное поражение кожи, экзема, инфильтрация, нарушение сна, депрессия, высокий уровень общего иммуноглобулина Е, эозинофилия, поливалентная сенсibilизация. Назначены наружная терапия, эмоленты, ТГКС, комбинированные средства, топические ингибиторы кальциневрина. Системную терапию проводили разными методами, включая плазмаферез. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) клещами домашней пыли – положительный эффект. Ремиссия заболевания продолжалась в течение двух месяцев. В 2013 г. больному проведен курс PUVA-терапии – без эффекта. В том же году пациент получал циклоспорин А в дозе 2,7 мг/кг в течение двух недель, но на фоне его приема развились тяжелые нежелательные явления (интенсивная неконтролируемая головная боль, тошнота, рвота, обострение герпесвирусной инфекции). Дозу циклоспорина снизили до 0,5 мг/кг в течение четырех месяцев – без эффекта. После полной отмены препарата наблюдалось тяжелое обострение АтД. Пациент самостоятельно бесконтрольно применял ГКС для облегчения состояния. В 2014–2016 гг. имело место волнообразное течение АтД, с тяжелыми обострениями до восьми раз в год. Больной получал лечение в стационаре по поводу пиодермии и ухудшения течения АтД.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность в достижении контроля тяжелого АтД. В подобной ситуации можно использовать таргетную биологическую терапию. Последние годы особое внимание исследователей приковано к таргетному биологическому препарату дупилумабу, способному воздействовать на ключевые звенья патогенеза АтД. В обширной программе клинических исследований дупилумаба также участвовали пациенты с тяжелым АтД, резистентным к стандартной терапии. В одном из исследований III фазы SAFE принимали участие 325 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД и различными сопутствующими заболеваниями, с доказанной неэффективностью системной терапии¹⁹. Исследователи сравнивали эффективность дупилумаба и плацебо при совместном применении ТГКС у взрослых пациентов с АтД, у которых пероральный прием циклоспорина А не обеспечивал адекватного контроля заболевания, которые не переносили его или которым такое лечение не рекомендовано по медицинским причинам. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо, дупилумаба 300 мг один раз в неделю и дупилумаба 300 мг один раз в две недели. Пациенты всех групп получали ТГКС. Период лечения составил 16 недель. Следует отметить, что в исследовании участвовали тяжелые больные с изнурительным зудом, различными коморбидными аллергическими состояниями, в том числе пищевой аллергией, аллергическим конъюнктивитом, БА. При оценке эффективности дупилумаба первичной конечной точкой исследования было улучшение по показателю EASI-75 к 16-й неделе лечения. Она достигнута у 62,6% пациентов, получавших дупилумаб один раз в две недели, и 59,1% пациентов, принимавших препарат один раз в неделю.

¹⁸ Wei W, Anderson P, Gadkari A. et al. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis // J. Dermatol. 2018. Vol. 45. № 2. P. 150–157.

¹⁹ De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) // Br. J. Dermatol. 2018. Vol. 178. № 5. P. 1083–1101.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

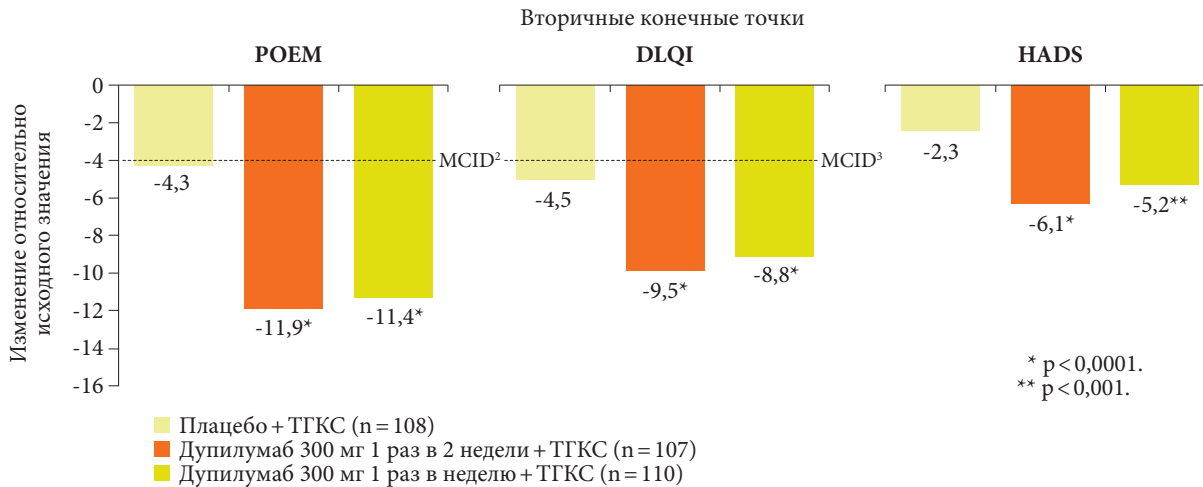


Рис. 5. Значительное улучшение показателей эффективности терапии, качества жизни и тревоги и депрессии (POEM, DLQI, HADS) на фоне терапии дупилумабом

В группе плацебо подобный эффект отсутствовал (рис. 4).

В течение 16 недель в группе пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось значительное улучшение показателей SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis – комплексная оценка симптомов и проявлений АтД). Кроме того, на фоне терапии зарегистрировано быстрое и значительное улучшение

пикового показателя зуда по шкале NRS в течение 16 недель.

Эффективность терапии у пациентов с АтД оценивали по шкале POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), качество жизни – с помощью дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index), шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

По всем этим показателям было достигнуто существенное улучшение в группах пациентов, получавших дупилумаб (рис. 5).

В заключение О.Г. Елисютина отметила, что появление таргетного биологического препарата дупилумаба позволяет ускорить достижение ремиссии заболевания и повысить качество жизни пациентов с тяжелым АтД.

Тяжелый атопический синдром у подростков

Как отметила заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н. Елена Александровна ВИШНЕВА, сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии у детей, представленные в виде АтД и БА у одного и того же пациента, ранее в практике врача-аллерголога обозначали как дерматореспираторный синдром. Данный термин не входит в рубрику официальной классификации болезней. Однако в структуре заболеваемости именно сочетание у одного пациента аллергических и респираторных проявлений составляет 35–40%.

Атопический фенотип, характеризующийся дерматореспираторны-

ми проявлениями, формируется у детей с первых лет жизни. При этом АтД часто развивается первым, предшествуя развитию БА. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям наблюдается у 63,8–70% таких детей. Одной из особенностей дерматореспираторного синдрома у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной сенсибилизации к большой группе различных аллергенов, что также обуславливает непрерывно рецидивирующее течение данного фенотипа.

Как известно, эндотип складывается из особенностей патофизиологии и непосредственно проявлений фенотипа, формирующегося под взаимодействием генетических



К.м.н.
Е.А. Вишнева

факторов и факторов окружающей среды. На тяжесть течения АтД влияют возраст дебюта заболевания, наличие мультиморбидности – сопутствующих коморбидных аллергических состояний, а также темпы прогрессирования болезни. Ключевыми факторами риска развития тяжелого АтД считаются ранее



начало заболевания, отягощенная наследственность, особенно у обоих родителей, полисенсibilизация, наличие мутаций филагрина и воздействие факторов внешней среды. АтД с дебютом в детском возрасте характеризуется нарушением барьерной функции кожи. Как следствие – воздействие факторов внешней среды (аллергенов) и активация системы врожденного иммунитета²⁰. Активация Т2-лимфоцитов способствует развитию активного Т2-воспаления кожи. При АтД у взрослых дефекты кожного барьера и системной активации иммунного ответа также приводят к хроническому воспалению²¹. Активация Т-лимфоцитов происходит как местно – в коже, так и системно. При этом активируются и Th2-лимфоциты, и дополнительные Т-лимфоциты, такие как CD8+ Т-лимфоциты и Th22-лимфоциты²².

Таким образом, функциональная роль Т2-цитокинов при различных аллергических заболеваниях сомнения не вызывает. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 активно участвуют в Т2-воспалении и дифференцировке Т-лимфоцитов. Кроме того, в процессе задействованы тучные клетки, которые активируются под влиянием IgE. Как уже отмечалось, Т2-воспаление – основа патогенеза различных аллергических заболеваний, таких как АтД, хронический полипозный риносинусит, БА, аллергический ринит. Доказано, что дети с АтД имеют очень высокий риск развития БА по сравнению с детьми без АтД. В свою очередь у пациентов

с неконтролируемой персистирующей астмой более высокий риск развития заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление²³.

Т2-воспаление при астме характеризуется гиперпродукцией слизи, сокращением гладких мышц бронхов, бронхиальной обструкцией, гиперреактивностью дыхательных путей и рецидивирующим свистящим дыханием. В основе патогенеза БА, аллергического ринита и АтД может лежать как Т2-зависимый, так и Т2-независимый иммунный ответ²⁴.

На текущий момент распространенность симптомов БА среди детей и подростков в возрасте 13–14 лет сохраняется на достаточно высоком уровне. Широкая распространенность – один из факторов, обуславливающих социально-экономическое бремя БА. При этом бремя детской астмы складывается из прямых и непрямых затрат, нематериальных расходов. К прямым относят расходы на амбулаторные визиты, экстренные обращения за медицинской помощью, госпитализацию, диагностику, лечение, к непрямым – потерю продуктивности, пропущенные дни на работе и в школе. Нематериальные расходы подразумевают снижение качества жизни, ограничение физической активности, успеваемости в школе.

Кроме того, тяжесть серьезного экономического бремени обусловлена числом потерянных лет жизни вследствие БА.

Согласно данным исследования, в 2015 г. в мире БА страдало свы-

ше 358 млн человек. Астма привела к потере 26,2 млн лет жизни DALY (Disability Adjusted Life Year – год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью), что составляет 1,1% общего бремени всех заболеваний в 2015 г. Таким образом, годы жизни, утраченные в связи с состоянием здоровья, составили 60% от показателя DALY²⁵.

По словам докладчика, внедрение клинических рекомендаций позволяет сэкономить определенный процент расходов здравоохранения на лечение пациентов с БА. Так, в Финляндии общая годовая стоимость лечения БА уменьшилась после реализации Национальной программы по астме. Сократить расходы удалось за счет достижения контроля у пациентов с персистирующей БА, снижения количества госпитализаций и потребности в оказании специализированной помощи, количества амбулаторных визитов и первичных обращений за медицинской помощью²⁶. Однако, несмотря на лечение, у многих пациентов БА остается неконтролируемой. В исследовании REALISE с участием взрослого населения 11 стран Европы в группах пациентов с БА, получавших терапию согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA), показано, что 80% больных не достигают полного контроля над болезнью²⁷.

Неконтролируемая персистирующая астма представляет собой наи-

²⁰ Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment // Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2015. Vol. 35. № 1. P. 161–183.

²¹ Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10023. P. 1109–1122.

²² Werfel T., Allam J.P., Biedermann T. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 138. № 2. P. 336–349.

²³ Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // Nat. Rev. Drug. Discov. 2016. Vol. 15. № 1. P. 35–50.

²⁴ Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.


²⁵ GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5. № 9. P. 691–706.

²⁶ Haahela T., Herse F., Karjalainen J. et al. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987–2013 // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. № 2. P. 408–414.

²⁷ Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014. Vol. 24. ID 14009.

- АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, играющих роль в патогенезе астмы^{1,2}

T2-АСТМА³
Дупиксент® 
 (дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹



СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем ЭОЗ>300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*²

ПОЛНАЯ ОТМЕНА ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁵

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

 **до 480 мл**

к 52 неделе по сравнению с исходным уровнем у пациентов с ЭОЗ>300 кл/мкл, получавших дупилумаб в дозе 300 мг к2н в сочетании с базисной терапией*⁴

Реклама

ЭОЗ – эозинофилы; кл/мкл – клеток в микролитре; к2н – каждые 2 недели; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
 * Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:
 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al, Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial, Lancet, 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0, Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al, Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al, Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med, 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
 Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были аризмия, отек и зуд в месте инъекции.



большую экономическую нагрузку. В Европе общие расходы на одного пациента с неконтролируемой БА в четыре раза превышают таковые при контролируемой астме²⁸.

Последние годы отмечается некоторое снижение количества смертельных исходов при БА. Наиболее серьезную проблему по-прежнему представляют пациенты с тяжелой персистирующей БА, которые относятся к группе высокого риска летального исхода. Исследователи проанализировали смертельные исходы от БА за 13-летний период в США. Зафиксировано 2535 смертельных исходов в детской популяции. Самая высокая смертность отмечалась у мальчиков в возрасте 10–14 лет, 51% смертей – амбулаторные пациенты²⁹.

К факторам, повышающим риск смертельного исхода от БА, относят неадекватное лечение ингаляционными ГКС, широкое использование бета-2-агонистов, неадекватное наблюдение и неуместное назначение бета-адреноблокаторов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основными целями лечения БА являются снижение текущих симптомов и будущих рисков. Терапия направлена на достижение контроля заболевания, сопутствующей патологии, улучшение функции легких, функционального состояния и качества жизни пациентов. Цель – снизить количество обострений, визитов за экстренной медицинской помощью, частоту госпитализаций, предотвратить и уменьшить риск развития нежелательных явлений терапии, утяжеления течения болезни, исключить вероятность смертельного исхода от БА.

По клиническим проявлениям и ответу на терапию концепция фенотипирования рассматривает БА как неоднородное заболевание.

Определение различных фенотипов БА крайне важно для улучшения терапевтических возможностей и персонализированного подхода к назначению таргетной терапии. Следует отметить, что достижение оптимального контроля над астмой – циклический процесс, включающий оценку не только тяжести БА, но и ответа на терапию, мониторинг состояния пациента, коррекцию заболевания и коррекцию лечения. Для достижения оптимального эффекта и контроля симптомов БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов детского и подросткового возраста успешно применяют препарат дупилумаб.

По данным исследования Liberty Asthma QUEST³⁰, дупилумаб уменьшает частоту тяжелых обострений и улучшает функцию легких у подростков с неконтролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения. Исследователи оценивали эффективность и безопасность дупилумаба в подгруппах подростков (12–17 лет) и взрослых (18 лет и старше) с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА. Конечные точки, оцененные в течение 52-недельного периода лечения: годовая частота тяжелых обострений, изменение пребронходилатационного значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) от исходного уровня.

В исследование была включена группа подростков (107 пациентов) с БА (средний возраст – 14,1 года), преимущественно мальчики. Почти все пациенты имели сопутствующие аллергические заболевания: АгД, аллергический ринит или назальный полипоз.

Частота обострений снизилась в группе подростков, получавших дупилумаб 200 мг каждые две недели, и в группе дупилумаба 300 мг каждые две недели. При оценке пока-

зателей функции внешнего дыхания показано, что дупилумаб улучшает показатели ОФВ₁ уже в течение первых двух недель приема. Как и у взрослых пациентов, улучшение ОФВ₁ у подростков было быстрым и устойчивым на протяжении всего 52-недельного периода наблюдения. Профиль безопасности был сопоставим между группами. Наиболее частыми нежелательными явлениями были единичные вирусные инфекции дыхательных путей. В целом дупилумаб хорошо переносился пациентами.

Таким образом, дупилумаб статистически значимо улучшает функцию легких и снижает частоту тяжелых обострений у подростков со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой.

Новые препараты, действующие на Т2-воспаление, с быстрым терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью позволяют контролировать БА и сопутствующую аллергопатологию и тем самым повышают качество жизни пациентов.

Заключение

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен таргетный препарат дупилумаб. Действие дупилумаба основано на ингибировании альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4, благодаря которому цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 осуществляют свою биологическую функцию. В свою очередь они играют важную роль в Т2-воспалении при АгД и БА. Результаты клинических исследований показали, что применение дупилумаба при АгД и БА способствует достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни пациентов при благоприятном профиле безопасности. 🍌

²⁸ Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. Vol. 160. № 1. P. 93–101.

²⁹ Molen T., Fletcher M., Price D. Identifying patient attitudinal clusters associated with asthma control: The European REALISE Survey // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol. 6. № 3. P. 962–971.

³⁰ Maspero J., Fitzgerald M., Pavord I. et al. Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the LIBERTY ASTHMA QUEST Study // Chest J. 2018. Vol. 154. № 4. Suppl. P. 25A–27A.



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. м. «Мякинино», 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2

Телефон: +7 (495) 419-08-68

Электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



Интеллектуальный подход к лечению тяжелой эозинофильной астмы: от стереотипного мышления к прецизионной медицине

В ходе мероприятия ведущие российские специалисты в области пульмонологии и аллергологии обсудили современные тенденции в диагностике и лечении тяжелой бронхиальной астмы (БА), а также подробно рассмотрели методы таргетной терапии тяжелой эозинофильной БА с использованием моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ) 5. Эксперты поделились собственным опытом применения анти-ИЛ-5-моноклональных антител, в частности реслизумаба, при тяжелой БА с высоким уровнем эозинофилов крови.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

В начале выступления профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Наталья Михайловна НЕНАШЕВА привела определение тяжелой бронхиальной астмы (БА). Согласно Глобальной инициативе по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for

Дифференцированный подход к лечению тяжелой эозинофильной астмы: клинические портреты болезни

Asthma, GINA), тяжелой считается БА, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступени (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами), в предыдущий год или применения системных ГКС более половины предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию¹.

Пациенты с тяжелой БА составляют только 3–10% взрослого населения с БА. Тем не менее затраты на их лечение превышают 60% расходов, связанных с астмой в целом. Затраты системы здравоохранения на одного пациента с тяжелой БА выше, чем при сахарном диабете, инсульте или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)².

Согласно руководству GINA, неконтролируемая БА характеризуется плохим контролем симптомов, частыми (более двух в год) или серьезными обострениями, требующими соответственно применения пероральных ГКС или госпитализации. У многих пациентов с диагнозом тяжелой БА заболевание трудно поддается лечению. Речь идет о неконтролируемой БА, даже на фоне лечения 4–5-й ступени по GINA, или требующей лечения для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях лечение БА осложняется неадекватной техникой ингаляции, плохой приверженностью терапии, курением или наличием сопутствующих заболеваний. Тяжелая астма относится к подгруппе трудно поддающейся лечению астмы и приравнивается к БА,

¹ International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanović, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. Eur. Respir. J. 2014; 43: 343–373 // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 1. pii: 1352020.

² Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 10. P. 965–976.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

которая остается неконтролируемой даже на фоне максимально оптимизированной терапии и лечения сопутствующих заболеваний или ухудшается при снижении высоких доз ГКС. Важным условием верификации тяжелой БА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

Среди больных БА пациенты с трудной для контроля астмой составляют 17,4%, из них у 3,7% наблюдается тяжелая резистентная БА, требующая биологической терапии. Поэтому крайне важно выделить целевую группу пациентов с тяжелой БА – кандидатов на проведение биологической терапии³.

Тяжелая БА отличается гетерогенностью, и для целевой терапии необходимо определить ее фенотипы. Фенотипы тяжелой БА основаны на клинических, иммунологических и молекулярных характеристиках. Выделяют атопический и неатопический фенотипы тяжелой БА. При этом тяжелая эозинофильная БА с Т2-иммунным ответом может развиваться как при атопическом, так и при неатопическом фенотипе. Обе группы характеризуются признаками выраженного эозинофильного воспаления. Неатопическая эозинофильная БА – тяжелая астма с момента дебюта, атопическая – с детства или с утяжелением во взрослом возрасте⁴.

Как известно, в формировании эозинофильного воспаления в дыхательных путях при БА участвуют аллергены, которые приводят к развитию иммунного ответа

по пути активизации Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Однако врожденные лимфоидные клетки, синтезирующие и секретирующие медиаторы воспаления, активируются также поллютантами, вирусами, гликолипидами, микробами и т.д. Этим объясняется формирование эозинофильного воспаления при неаллергическом фенотипе БА. В исследованиях последних лет показано, что у 50% больных с тяжелой БА наблюдается Т2-иммунный ответ^{5,6}.

Клинические последствия эозинофильного воспаления при тяжелой БА разрушительны. У пациентов с тяжелой БА с высоким уровнем эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл в периферической крови или $\geq 3\%$ эозинофилов в мокроте) риск возникновения краткосрочных и долгосрочных негативных последствий существенно выше, чем у пациентов с более низким уровнем эозинофилов.

Персистирующее эозинофильное воспаление у больных тяжелой БА приводит к ремоделированию, структурным изменениям дыхательных путей и потере функции легких.

Фенотипы, связанные с воспалением второго типа, могут отличаться и частично совпадать. У 23–55% пациентов с тяжелой эозинофильной БА отмечается эозинофильный и аллергический фенотип БА^{7–9}.

Какая терапия предпочтительна для этой категории больных?

В исследовании IDEAL, выполненном в условиях реальной клинической практики в Австралии, Канаде, США и странах Евросоюза, осуществляли отбор пациентов с тяжелой БА – кандидатов на проведение биологической терапии омализумабом, меполизумабом и реслизумабом. Исследователи отметили некоторое совпадение групп больных, подходивших для лечения и анти-ИЛ-5-монокло-

Выбор терапии больных тяжелой атопической эозинофильной бронхиальной астмой зависит от уровня IgE, наличия выраженного персистирующего воспаления, частых обострений, потребности в регулярном приеме системных глюкокортикостероидов. При выраженной эозинофилии, невозможности назначения анти-IgE-препарата или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом применяют анти-ИЛ-5-терапию реслизумабом

³ Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 4. P. 896–902.

⁴ Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126. № 7. P. 2394–2403.

⁵ Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 57–65.

⁶ Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 180. № 5. P. 388–395.

⁷ Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. № 5. P. 504–511.

⁸ Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 8. P. 804–811.

⁹ Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116. № 1. P. 37–42.



Реслизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5 избирательно связывает свободный ИЛ-5, предотвращая его воздействие на специфические рецепторы и их активацию. Реслизумаб препятствует мобилизации предшественников эозинофилов в кровь, их созреванию и миграции зрелых эозинофилов в очаг воспаления, контролирует эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях. Показан для лечения тяжелой БА с повышенным числом эозинофилов периферической крови

нальными антителами, и анти-IgE-препаратами¹⁰.

Профессор Н.М. Ненашева рассказала о подходах к терапии пациентов с различными фенотипами тяжелой БА. В клинической практике встречаются пациенты с тяжелой атопической БА без эозинофилии с семейным анамнезом аллергии, началом заболевания с детства, персистирующими эпизодами свистящих хрипов, одышки и выявленной сенсибилизацией к круглогодичным аллергенам. У таких больных часто имеет место сопутствующая аллергопатология: атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергия. Диагноз подтверждается при положительных результатах анализа на определение уровня сывороточного аллергенспецифического и общего иммуноглобулина (Ig) класса E (30–1500 МЕ/мл), аллергопроб. Лечение больных с тяжелой атопической БА без эозинофилии начинают с применения ИГКС, ДДБА, монтелукаста, тиотропия бромида. При недостижении контроля заболевания к терапии добавляют омализумаб.

Пациенты с тяжелой эозинофильной неаллергической БА характеризуются поздним нача-

лом заболевания (после 30 лет), фиксированной бронхиальной обструкцией, наличием частых обострений, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи, а также зависимостью от ГКС. Заболевание нередко сопровождается хроническим риносинуситом в сочетании с назальным полипозом. Диагноз подтверждается персистирующей эозинофилией крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или мокроты ($\geq 2\text{--}3\%$), отрицательным IgE-тестом (< 30 МЕ/мл) и отрицательными результатами кожных аллерготестов. Больным назначают ИГКС, ДДБА, тиотропия бромид. Если на фоне приема высоких доз препаратов контроль над заболеванием не достигается, рассматривают вопрос о назначении анти-ИЛ-5-терапии, в частности реслизумаба, особенно при уровне эозинофилов ≥ 400 клеток/мкл. Нежелательным выбором терапии считается добавление низких доз системных ГКС. Одной из целей биологической терапии считается сокращение частоты назначения системных ГКС.

У больных тяжелой атопической БА с выраженным эозинофильным воспалением заболевание характеризуется ранним началом

(с детства), прогрессирующим течением и наличием сопутствующей аллергопатологии. Диагноз подтверждается при выявлении персистирующей эозинофилии крови (≥ 300 клеток/мкл) и/или мокроты ($\geq 2\text{--}3\%$), положительных результатах аллергопроб и положительном IgE-тесте (> 30 МЕ/мл).

Выбор терапии больных тяжелой атопической эозинофильной БА зависит от уровня IgE, наличия выраженного персистирующего воспаления, частых обострений, потребности в регулярном приеме системных ГКС. При выраженной эозинофилии, невозможности назначения анти-IgE-препарата или недостаточной эффективности предшествующей терапии омализумабом применяют анти-ИЛ-5-терапию реслизумабом. При умеренной эозинофилии крови, клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов и обострений лечение можно начинать с омализумаба. Его эффективность оценивают в течение первых 16 недель. Если эффект отсутствует, пациента переводят на терапию реслизумабом или другим анти-ИЛ-5-препаратом.

Механизм действия реслизумаба хорошо изучен. Реслизумаб (препарат Синкейро) – препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5. Он избирательно связывает свободный ИЛ-5, тем самым предотвращая его воздействие на специфические рецепторы и их активацию. Реслизумаб препятствует мобилизации предшественников эозинофилов в кровь, их созреванию и миграции зрелых эозинофилов в очаг воспаления. Реслизумаб показан для лечения тяжелой БА с повышенным числом эозинофилов периферической крови (≥ 400 клеток/мл)¹¹.

¹⁰ Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study // J. Asthma. 2018. Vol. 55. № 2. P. 152–160.

¹¹ Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 4. С. 515–528.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

Реслизумаб контролирует эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях, назначается один раз в четыре недели (13 доз в год) с индивидуальным подбором оптимальной терапевтической дозы (3 мг/кг)¹².

Показано, что у пациентов с тяжелой БА стабильная концентрация реслизумаба при внутривенном введении в дозе 3 мг/кг в 300 000 раз выше, чем концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови, и в 251 раз выше, чем концентрация ИЛ-5 в дыхательных путях¹³.

На эффективность реслизумаба у больных БА не влияет наличие или отсутствие аллергенспецифических IgE. Подтверждение тому – результаты ретроспективного анализа данных 52-недельного исследования III фазы реслизумаба¹⁴. Из 480 пациентов 303 (63%) имели положительный атопический статус. Из них 162 пациента получали плацебо, 141 – реслизумаб. Среди IgE-положительных пациентов среднее число положительных специфических IgE-тестов составило 3,8. Большинство пациентов (77%) имели положительные аллерготесты к двум и более аллергенам. Наиболее распространенными аллергенами были клещ домашней пыли, шерсть собаки и тимофеевка.

Группу с отрицательным атопическим статусом составили 177 пациентов, из них 80 получали плацебо, 97 – реслизумаб. Атопически негативные пациенты были старше как в момент постановки диагноза, так и в начале исследования. Они имели более высокий уровень эозинофилов в крови, были склонны к приему системных ГКС, чаще имели хронический риносинусит, назальные полипы и операции на назальных пазухах.

Реслизумаб продемонстрировал высокие показатели эффективности в снижении обострений астмы и улучшении функции легких у пациентов с атопической и неатопической эозинофильной БА. Показатели контроля БА улучшились у тех и у других пациентов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что анти-ИЛ-5-терапия приводит к значительному улучшению контроля над заболеванием у пациентов с атопической и неатопической эозинофильной БА.

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями при неатопической БА с высокой эозинофилией крови применяют анти-ИЛ-5- и другие анти-T2-препараты. Пациентам с атопической БА с эозинофилией в первую очередь следует назначать омализумаб или анти-ИЛ-5 (высокий уровень доказательности А)¹⁵.

Первичную оценку эффективности и переносимости биологической терапии следует проводить через 16 недель от ее начала. Критериями эффективности биологической терапии служат:

- снижение уровня эозинофилов в крови;
- улучшение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁);
- уменьшение выраженности симптомов астмы по данным теста АСТ (Asthma Control Test) или опросника АСВ (Asthma Control Questionnaire) по контролю над астмой;
- уменьшение общей частоты обострений, а также тяжелых обострений (за 12 месяцев);
- повышение качества жизни по опроснику АЛК (Asthma Quality of Life Questionnaire) или HRQoL (Health-Related Quality of Life).

Среди дополнительных критериев в отношении эффективности анти-ИЛ-5-препаратов можно отметить влияние на назальный полипоз, улучшение и восстановление обоняния, снижение эозинофилов в мокроте и потребности в сальбутамоле, улучшение переносимости физической нагрузки.

К критериям неэффективности биологической терапии тяжелой БА относятся:

- неконтролируемое течение астмы, несмотря на терапию биологическими молекулами;
- обострения, требующие применения системных ГКС;
- невозможность снизить дозу системных (пероральных) ГКС при их исходном регулярном применении;
- сохраняющаяся высокая эозинофилия мокроты.

Подводя итог, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что распространенность тяжелой рефрактерной к традиционной терапии БА не превышает 10% общей популяции больных. У пациентов с тяжелой астмой отмечается высокая частота обострений, госпитализаций и назначений системных ГКС. По крайней мере в половине случаев БА соответствует фенотипу тяжелой эозинофильной БА Т2-эндотипа.

Анти-ИЛ-5-препараты, в частности реслизумаб, являются средством с высокими показателями эффективности для лечения пациентов с умеренной и тяжелой БА, неадекватно контролируемой на фоне применения ГКС, с повышенным количеством эозинофилов крови. На фоне применения реслизумаба отмечаются снижение частоты обострений, стойкое улучшение функции легких, контроль симптомов и повышение качества жизни больных.

¹² Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб).

¹³ Park S.W., Kim D.J., Chang H.S. et al. Association of interleukin-5 and eotaxin with acute exacerbation of asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. 2003. Vol. 131. № 4. P. 283–290.

¹⁴ Bourdin A., McDonald M., Vanlandingham R. Reslizumab is effective in asthma patients with or without allergen specific IgE // EEAACI Congress. Munich, Germany, 26–30 May 2018.

¹⁵ Froidure A., Mouthuy J., Durham S.R. et al. Asthma phenotypes and IgE responses // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 47. № 1. P. 304–319.



Результаты использования реслизумаба в реальной клинической практике. Разбор клинических случаев

Заведующая консультативно-диагностическим отделением городской клинической больницы (ГКБ) № 52 г. Москвы, главный внештатный аллерголог-иммунолог САО и СЗАО г. Москвы Елена Николаевна БОБРИКОВА поделилась опытом применения реслизумаба у больных тяжелой БА. Она отметила, что ведение пациентов с БА требует комплексного мультидисциплинарного подхода. Центр аллергологии и иммунологии на базе ГКБ № 52 включает консультативно-диагностические отделение и дневной стационар с кабинетом биологической генно-инженерной терапии. Перед назначением иммунобиологической терапии проводится консилиум с участием специалистов разного профиля. В настоящее время в Центре аллергологии и иммунологии биологическую терапию омализумабом получают 64 пациента, реслизумабом (Синкейро) – девять больных тяжелой БА. Для получения оптимальных результатов при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии проводятся комплексная оценка клинико-анамнестических и лабораторных данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования. Как известно, наиболее частыми факторами, препятствующими достижению контроля над астмой, являются неадекватная техника ингаляции (до 80% случаев) и низкая приверженность терапии. Достижению контроля мешают ошибки при диагностировании, неконтролируемое течение сопутствующих заболеваний (риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, тревожность/депрессия), а также воздействие сенсибилизирующих агентов.



Е.Н. Бобрикова

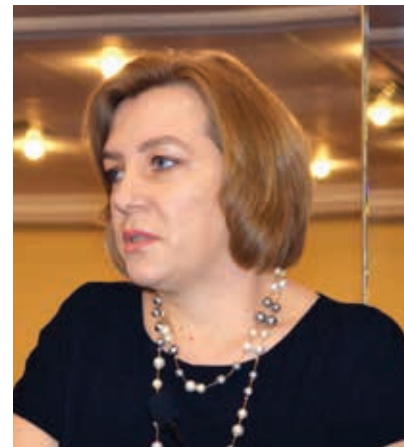
Докладчик представила клинический случай.

Женщина, 71 год. Рост 151 см, вес 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,7 кг/см². Наблюдается в Центре аллергологии и иммунологии с мая 2018 г.

На момент осмотра жалобы на персистирующие симптомы (кашель с отделением мокроты, одышка при небольшой физической нагрузке) с эпизодами диспноэ до 4–6 раз в день, ночные симптомы практически каждый день, высокая потребность в короткодействующих бета-2-агонистах. Пациентка реагирует симптомами астмы на холод, при контакте с резкими запахами, уборке в доме, минимальной физической нагрузке.

У больной затруднено носовое дыхание, снижено восприятие запахов, имеют место ринорея, потребность в ежедневном применении деконгестантов.

Анамнез заболевания: с семи лет явления риноконъюнктивита весной и летом, в настоящее время круглогодичные симптомы аллергического ринита. В возрасте 50 лет диагностирована БА, состояние прогрессивно ухудшалось: в 2016–2017 гг. до четырех обострений в год. За прошедшие 12 месяцев – два обострения с потребностью



Н.Г. Недашковская

в дополнительных дозах системных и небулизированных ГКС.

Анамнез заболевания сформулирован на основании ретроспективного анализа амбулаторной карты и истории болезни: круглогодичный аллергический ринит, псориаз; полисенсibilизация (пыльцевые, бытовые аллергены); семейный анамнез неотягощен; не курит, не курила, пассивному курению не подвергалась, профессиональную вредность отрицает.

Аллергенспецифическую иммунотерапию пациентка не получала. С 2002 г. проводилась регулярная терапия беклометазона дипропионатом в низких дозах, в сезон пыления короткие курсы системными ГКС. С 2010 г. переведена на комбинированную терапию ИГКС в высокой дозе и ДДБА.

В 2011–2016 гг. дополнительно принимала Польшкортолон 4 мг/сут. В настоящее время получает сальметерол/флутиказона пропионат 50/500 мкг два раза в сутки, ингаляции тиотропия бромида, небулизированный будесонид (курсовое лечение).

Большая страдает сопутствующими патологиями: псориаз, распространенная форма, хронический гастрит, гипертоническая болезнь 2-й степени.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

По данным лабораторных исследований, на момент подбора биологической терапии (июль 2018 г.) уровень общего IgE составлял 1638 МЕ/мл. Персистирующая эозинофилия крови на протяжении нескольких лет, в мае 2018 г. – 14% (980 клеток/мкл), в июле 2018 г. – 12% (636 клеток/мкл). Выявлены положительные специфические IgE (домашняя пыль, клещи домашней пыли, перо подушки, шерсть кошки, пыльца березы, ольхи и полыни).

Функция внешнего дыхания (ФВД) в динамике: ОФВ₁ исходно 45–56%, положительная обратимость обструкции при пробе с бронхолитиком.

По данным рентгенографии, легочные поля прозрачные, инфильтративных изменений нет.

На момент подбора терапии отмечались выраженное снижение ОФВ₁, косвенные признаки обструкции мелких дыхательных путей (ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 0,7).

По мнению докладчика, при подборе биологической терапии для данной пациентки прежде всего необходимо учитывать пожилой возраст (71 год), наличие сопутствующей патологии, позднюю манифестацию, тяжелое прогрессирующее неконтролируемое течение БА, а также поливалентную сенсibilизацию, наличие круглогодичных аллергенов, частые обострения астмы (2–4 эпизода в год), повышенный ИМТ. Кроме того, следует принимать во внимание наличие персистирующей эозинофилии крови, уровень общего IgE более 1500 МЕ/мл и фиксированную бронхиальную обструкцию.

Диагноз: аллергическая БА с эозинофилией, тяжелое неконтролируемое течение. Круглогодичный аллергический ринит. Псориаз, распространенная форма. Ожирение I-й степени.

В данном случае логичным представляется добавление к схеме терапии омализумаба. Однако

расчет дозы этого препарата возможен только при определенном уровне общего IgE – 30–1500 МЕ/мл. Учитывая высокий уровень IgE (выше указанных значений), а также особенности заболевания (выраженная эозинофилия, частые обострения астмы, потребность в регулярном применении системных ГКС), больной назначили реслизумаб. Согласно инструкции, разовая доза составила 210 мг (3 мг/кг × 70 кг). Таким образом, пациентка получает 200 мг реслизумаба (два флакона Синкейро) каждые четыре недели.

На фоне трехмесячной терапии реслизумабом зафиксированы положительная динамика показателей ОФВ₁ (+390 мл), ОФВ₁/ФЖЕЛ > 0,7, выраженное субъективное улучшение состояния, уменьшение выраженности симптомов БА по АСТ, улучшение функции легких, снижение уровня эозинофилов периферической крови, суммарной дозы ИГКС. Больная отмечает субъективное ощущение восстановления восприятия запахов, снижение потребности в назальных сосудосуживающих препаратах. Неожиданным результатом терапии реслизумабом стало выраженное снижение активности псориазического поражения кожи.

В продолжение темы заведующая пульмонологическим отделением ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» (г. Ростов-на-Дону), главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Ростовской области Наталья Геннадьевна НЕДАШКОВСКАЯ отметила, что еще в марте 2016 г. эксперты FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрили лекарственную форму препарата реслизумаб (Синкейро) для внутривенного введения. В сентябре 2016 г.

было получено одобрение ЕМА (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство), а в апреле 2017 г. препарат Синкейро зарегистрирован в России.

Препарат показан для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых больных БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля над заболеванием на фоне терапии ИГКС.

Клинический случай 1. Пациент А., 32 года. Страдает БА с детства, ярко выраженная атопия отсутствует. Имеет место сопутствующий полипозный риносинусит. Проводилось удаление полипов (неоднократно). Больной не курит и никогда не курил, работает консультантом в магазине строительных инструментов. Его часто беспокоят утомляемость, одышка, кашель, острые респираторные заболевания. Он постоянно использует Серетид Мультидиск, монтелукаст и периодически вынужден прибегать к повторным курсам преднизолона – суммарно не менее восьми месяцев в год.

Результаты обследования показали высокий уровень эозинофилии крови (1200 клеток/мкл) при относительно невысоком уровне IgE (110 МЕ/мл). Для исключения системных аутоиммунных заболеваний выполнен ANA-скрининг (антитела к ядерным антигенам) – отрицательно. Исследования ФВД показали выраженную обструкцию, ОФВ₁ – 48%. По данным ЛОР-обследования – полипы пазух и решетчатой кости. Пациент получает терапию реслизумабом с октября 2018 г. (всего шесть введений). На третий день после первого введения реслизумаба отмечалось восстановление обоняния. Ко второму месяцу терапии прекратились ночные приступы удушья. В настоящее время пациент

аллергология и иммунология



Для получения оптимальных результатов при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии проводятся комплексная оценка клинико-anamnestических и лабораторных данных, анализ функциональных данных и специальных методов исследования

полностью отказался от приема преднизолона, отмечает значительное уменьшение одышки, повышение работоспособности. В марте 2019 г. на фоне терапии реслизумабом показатель $ОФВ_1$ составил 80%, уровень эозинофилов крови снизился до 158 клеток/мкл, рост полипов не зафиксирован. У пациента значительно улучшилось качество жизни.

Клинический случай 2. Пациентка Л., 49 лет. Страдает БА с 2011 г. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Значимая бытовая, пыльцевая сенсibilизация не выявлена, профессиональной вредности нет, не курит. Достичь контроля над заболеванием даже на фоне терапии 5-й ступени по GINA не удается. Пациентка практически постоянно использует преднизолон, монтелукаст, будесонид + формотерол.

Результаты обследования: эозинофилы крови – 873 клеток/мкл, IgE – 67 МЕ/мл, ANA-скрининг – отрицательный. Показатели ФВД демонстрируют постоянно сохраняющуюся обструкцию, $ОФВ_1$ – 69%. На рентгенограмме органов грудной клетки верифицируются признаки центрилобулярной эмфиземы.

На текущий момент введено три дозы реслизумаба в течение трех месяцев. Пациентка отметила восстановление обоняния, существенное улучшение переносимости физической нагрузки.

Она полностью отказалась от приема преднизолона. Кроме того, на фоне терапии реслизумабом зарегистрированы положительная динамика показателей уровня эозинофилов крови – снижение до 50 клеток/мкл и полное восстановление функциональных показателей ($ОФВ_1$ – 108%). При проведении спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки эмфизема не выявлена. Пациентка полностью отказалась от системных ГКС и планирует продолжить терапию реслизумабом.

Клинический случай 3. Пациент, 33 года, инвалид второй группы. Страдает БА с 24 лет. Выраженный полипозный риносинусит, непереносимость НПВП, бытовая сенсibilизация, аллергия на полынь, крайне тяжелое течение БА. В течение месяца зафиксировано до шести вызовов скорой помощи по поводу неконтролируемых эпизодов затрудненного дыхания. Пациент нуждается в постоянном приеме системных ГКС.

Данные исследований: эозинофилы крови – до 650 клеток/мкл, IgE – 150 МЕ/мл, ANA-скрининг – отрицательный. По данным обследования ФВД – обструктивная обструкция.

Пациенту назначили терапию омализумабом (Ксолар) с мая 2018 г. в течение четырех месяцев. На фоне терапии отмечалось некоторое улучшение, уменьшилось число приступов, но одышка и кашель сохранялись. В октябре 2018 г. больного перевели на терапию препаратом Синкейро. Оценка ФВД в динамике показала, что в августе 2017 г. в максимальный сезон цветения полыни и амброзии $ОФВ_1$ составлял 27%. После начала терапии омализумабом ситуация улучшилась ($ОФВ_1$ – 57%), но не пришла в норму. На фоне лечения реслизумабом (Синкейро) в апреле 2019 г. показатели $ОФВ_1$ составили 90%. У пациента в течение четырех

месяцев не зафиксировано ни одного приступа удушья. В настоящий момент он полностью отказался от системных ГКС. Для контроля БА ему назначили вилантерол + флутиказона фуоат и монтелукаст. Пациент отмечает выраженное субъективное улучшение состояния, значительное улучшение качества жизни.

Таким образом, данные реальной клинической практики демонстрируют эффективность реслизумаба в снижении уровня обострений, улучшении функции легких и повышении качества жизни пациентов с тяжелой БА.



В заключительной части симпозиума состоялась дискуссия, в ходе которой в режиме открытого диалога участники мероприятия обсудили аспекты применения биологической терапии при тяжелой БА. Так, были проанализированы потенциальные риски развития нежелательных явлений при использовании анти-ИЛ-5-моноклональных антител, в частности реслизумаба, критерии подбора пациентов – кандидатов на проведение иммунобиологической терапии.

Подводя итог, участники симпозиума пришли к общему выводу, что появление на российском фармацевтическом рынке нового препарата для биологической генно-инженерной терапии Синкейро (реслизумаб) значительно расширяет возможности лечения больных тяжелой БА с эозинофильным воспалением.

Кроме того, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования и исследования реальной клинической практики для анализа новых способов введения и расширения показаний к применению препарата реслизумаб у разных категорий пациентов с тяжелой БА. ●



СИНКЕЙРО®




РЕСЛИЗУМАБ

Инновационный иммунобиологический препарат, кардинально меняющий течение тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей*.

ПРОЧЬ ОТ ЭОЗИНОФИЛИИ И ОБОСТРЕНИЙ! С ЛУЧШЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕГКИХ!



СИНКЕЙРО – ингибитор интерлейкина 5¹⁻⁵

-  подавляет эозинофильное воспаление в дыхательных путях у больных тяжелой астмой
-  демонстрирует раннюю и устойчивую клиническую эффективность
-  обладает сопоставимым с плацебо профилем безопасности



К НОВОЙ ЛУЧШЕЙ ЖИЗНИ! 1-4

Синкейро. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Торговое название препарата: Синкейро. **Международное непатентованное название:** реслизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл. **Состав.** В 1 мл концентрата содержится: активное вещество реслизумаб 10,00 мг; вспомогательные вещества: сахараза 70,00 мг, натрия ацетата тригидрат 2,45 мг, уксусная кислота ледяная 0,12 мг, вода для инъекций до 1 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** интерлейкина ингибитор. **Код АТХ:** R03DX08.

Показания к применению: предотвращение обострений, облегчение симптомов и улучшение функции легких у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля в результате терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или одному из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **С осторожностью:** применение у пациентов с высоким риском гепатитов, одновременное назначение терапии иммуносупрессантами, вакцинация и использование живых/аттенуированных вакцин, пожилой возраст старше 75 лет. **Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению):** рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы. Препарат Синкейро предназначен только для внутривенного введения. Требуемый объем препарата Синкейро (10 мг/мл) должен быть помещен в инфузионный флакон, содержащий 50 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Препарат Синкейро в растворенном виде вводится путем внутривенной инфузии в течение 20-90 минут через стерильный, аспиронный, однократный, незначительно связывающий белки фильтр (0,2 мкм). Не применять препарат Синкейро болюсно или неразведенным. **Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению):** нечасто – анафилактическая реакция и миалгия. В ходе плацебо-контролируемых исследований у менее 1% (нечасто, 6/1028) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования и у менее 1% (нечасто, 2/730) пациентов из группы, получавшей плацебо. В ходе долгосрочного открытого клинического исследования у менее 1% (нечасто, 15/1261) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, зарегистрирован случай злокачественного образования. В целом данные не указывают на взаимосвязь между применением реслизумаба и риском возникновения злокачественных образований. В ходе исследований продолжительностью от 16 до 52 недель у более 5% (часто, 53/863) пациентов, получавших реслизумаб в дозе 3 мг/кг, отмечалось значительное количество транзиторных антител к реслизумабу в плазме крови. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-004265 от 28.04.2017.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. CINQ-RU-NP-00001-DOK-PHARM-INT

¹ Castro M., Mather S., Hargreave F., Boulet L.P., Xia F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, no. 184, p. 1125–1132, 2011.

² Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // *Lancet Respir Med* 2015; 3:355–366.

³ Ивашкин Н.К., Ненашев Н.М., Азарев С.Н. и соавт. Алгоритм биомониторинга и выбор тактики терапии легкой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей // *Российский аллергологический журнал*. 2017. №3: 5–15.

⁴ Murphy K., Jacobs J., Vetter L., et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 15–20 May 2015.

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб)

* Препарат Синкейро – первый в классе ингибитор интерлейкина 5, зарегистрированный в России.



ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валуев, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

CINQ-RU-00002-DOK

реклама



Трудная в лечении астма. Интуитивные технологии и реальный мир пациента

Основной целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля над заболеванием в течение длительного периода времени. Несмотря на значительный прогресс в современной клинической фармакологии, во многих случаях пациентам не удается достичь контроля над БА. Участники симпозиума, посвященного актуальным вопросам лечения БА с использованием интуитивных технологий, рассмотрели основные изменения в Глобальной инициативе по БА в отношении терапии тяжелой формы заболевания, а также эффективность препаратов моноклональных интерлейкинов 5 и перспективы использования высокотехнологичных интуитивных ингаляционных устройств.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Авдеев

Открывая симпозиум, член-корреспондент РАН, главный пульмонолог Минздрава России, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий клиническим отделом Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России, д.м.н., профессор Сергей Николаевич АВДЕЕВ подчеркнул, что современный подход к диаг-

Трудная в лечении астма в рекомендациях GINA и Российского респираторного общества: критическое осмысление и перспективное видение

ностике и лечению бронхиальной астмы (БА) базируется на рекомендациях Глобальной инициативы по БА (Global Initiative for Asthma, GINA) и российских рекомендациях, подготовленных экспертами Российского респираторного общества при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

Несмотря на широкую распространенность БА в общей популяции, последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению смертности больных БА. Прежде всего это обусловлено оптимизацией подходов к лечению. Между тем проблема ведения пациентов с БА остается актуальной, поскольку астма не только вариабельна, но и гетерогенна. Ведение больных БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания.

Согласно результатам современных исследований, при БА выделяются как эозинофильное, так и нейтрофильное воспаление. Кроме того, при некоторых видах БА воспалительные клетки практически отсутствуют в дыхательных путях, а ключевым звеном развития БА является гиперплазия и гипертрофия гладких мышц. Различия в патогенезе заболевания требуют особого подхода к терапии¹.

Исходя из современной концепции, цель терапии БА состоит в достижении и поддержании контроля над заболеванием. Однако данные исследований свидетельствуют, что значительной части пациентов с БА это не удается. Так, по данным национального исследования НИКА, только 23% больных БА достигают полного контроля над БА. В 42% случаев регистрируется неконтролируемая БА. Частичного

¹ Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies // J. Intern. Med. 2016. Vol. 279. № 2. P. 192–204.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

контроля достигают 35% пациентов. Как правило, контроля достигают пациенты с легкой формой заболевания. Только 10% больных с тяжелой формой контролируют заболевание².

В руководстве GINA представлен многоступенчатый подход к лечению и контролю над БА. В 2019 г. в программе GINA произошли изменения в отношении легкой БА (1–2-я ступень). Поскольку астма связана с воспалением, пациенты с легкой БА должны получать противовоспалительную терапию, предпочтительно ежедневные низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или низкие дозы ИГКС – формотерол по потребности (2-я ступень). В новом документе сделан также акцент на терапии самых тяжелых пациентов (4–5-я ступень). С точки зрения экспертов GINA и Российского респираторного общества, такие пациенты требуют терапии в большом объеме.

Тяжесть астмы оценивается ретроспективно на основании данных об уровне терапии, необходимой для контроля симптомов и обострений. Тяжесть БА оценивают в течение нескольких месяцев после окончания контролирующей терапии. Но тяжесть заболевания не является статичным состоянием и может меняться в течение месяцев или лет. В настоящее время выделяют:

- легкую астму, хорошо контролируемую на 1-й или 2-й ступени (короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) по потребности или низкие дозы ИГКС);
- среднетяжелую астму, хорошо контролируемую на 3-й ступени (низкие дозы ИГКС/длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА));
- тяжелую астму, требующую терапии 4–5-й ступени (средние

или высокие дозы ИГКС/ДДБА и др.). Следует отметить, что такая форма заболевания может оставаться неконтролируемой даже на фоне терапии.

Существуют понятия астмы, трудной для лечения, и тяжелой, рефрактерной астмы. В первом случае говорят о неконтролируемой БА, несмотря на большой объем терапии, вследствие низкого комплаенса или неадекватной ингаляционной техники, психосоциальных факторов, постоянной экспозиции с аллергенами, триггерами, нелеченых сопутствующих заболеваний. Тяжелая рефрактерная астма характеризуется отсутствием контроля при большом объеме терапии, хорошем комплаенсе, контроле над коморбидными состояниями, элиминации провоцирующих факторов, исключении других диагнозов.

Согласно международным рекомендациям ERS (European Respiratory Society – Европейское респираторное общество) и ATS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество) по диагностике и лечению тяжелой БА 2014 г., под тяжелой понимают астму, лечение которой предполагает применение высоких доз ИГКС в сочетании со вторым препаратом базисной терапии и/или системными ГКС для достижения контроля, а также астму, при лечении которой более шести месяцев в год контроль отсутствует. Тяжелую БА можно определить по наличию одного или нескольких признаков:

- плохой контроль симптомов: ACQ (Asthma Control Questionnaire) > 1,5, ACT (Asthma Control Test) < 20 (или недостаточно хороший контроль по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: два или более курсов системных

ГКС (продолжительностью свыше трех дней каждый) в предыдущий год;

- тяжелые обострения, требующие госпитализации, пребывание в отделении интенсивной терапии или проведение искусственной вентиляции легких в течение предшествующего года;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) < 80% должного после использования бронходилататоров³.

Ведение больных БА предусматривает оценку и мониторинг контроля БА. На эффективность терапии влияют приверженность пациентов лечению и адекватная техника ингаляции. Как правило, пациенты с низкой приверженностью неправильно пользуются ингаляционными устройствами.

Ученые изучали контроль над БА у пациентов до и после обучения ингаляционной технике. После индивидуального обучения существенно увеличилось число пациентов с контролируемой БА⁴.

Среди изменений в программе GINA 2019 г. особо следует отметить поправки, касающиеся 5-й ступени терапии. Пациентов в отсутствие контроля над симптомами БА и/или обострениями, несмотря на проводимую терапию 4-й ступени, до назначения дополнительной терапии переводят на высокие дозы ИГКС/ДДБА в качестве базовой терапии для купирования симптомов. Таких пациентов рекомендовано направлять на консультацию к специалистам (аллергологу, пульмонологу) для определения фенотипа БА. Кроме того, необходимо рассмотреть дополнительные методы лечения (генно-инженерные биологические препараты, тиотропия

² Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87–93.

³ Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 2. P. 343–373.

⁴ Loukil M., Mejri I., Khalfallah I., Ghrairi H. Evaluation of inhaler techniques in patients with asthma and chronic obstructive disease // Rev. Pneumol. Clin. 2018. Vol. 74. № 4. P. 226–234.



бромид). Системные ГКС могут использоваться только в качестве «другой базисной терапии». При этом из-за риска развития побочных эффектов перед началом терапии рекомендуются только низкие дозы.

Таким образом, современная концепция ступенчатой терапии БА основана на фенотипах заболевания.

Эозинофильное воспаление дыхательных путей является одной из ключевых причин тяжелого неконтролируемого течения БА. При этом эозинофильный тип воспаления характерен как для неаллергической, так и для аллергической БА. Интерлейкин (ИЛ) 5, участвуя в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления у больных с тяжелой БА,

играет важную роль в продукции эозинофилов и их пролиферации. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены лекарственные биологические препараты, воздействующие на патогенез бронхиального воспаления при БА за счет блокирования ИЛ-5. Речь прежде всего идет о препаратах на основе моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб) и их рецепторам (бенрализумаб).

Реслизумаб – анти-ИЛ-5 иммунологический биологический препарат для лечения тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. На фоне применения препарата отмечается стойкое снижение уровня эозинофилов крови у больных БА. Клинический эффект

реслизумаба проявляется значительным уменьшением частоты обострений БА, улучшением функции легких и контроля над заболеванием⁵.

На фоне применения реслизумаба у больных с тяжелой БА сокращается количество назначенных системных ГКС (29%) по сравнению с плацебо (48%). Кроме того, использование реслизумаба способствует значительному снижению среднего количества новых назначений ГКС на одного пациента по сравнению с плацебо и общего числа назначений⁶.

В заключение профессор С.Н. Авдеев подчеркнул, что появление современных высокоспецифичных таргетных препаратов позволяет персонализировать подходы к лечению больных БА.



Профессор, д.м.н.
В.В. Архипов

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Владимир Владимирович АРХИПОВ рассказал о лечении больных БА с ис-

Интуитивные ингаляторы в реальном мире. Работают, даже если этот мир для каждого свой

пользованием интуитивных ингаляторов в реальной клинической практике.

Традиционно отсутствие контроля над БА связывают с неадекватной дозой или выбором лекарственного средства. Однако залогом успешной терапии БА служит не только правильный выбор препарата, но и адекватная ингаляционная техника.

Как показывают результаты исследований, только 31% пациентов выполняют ингаляции без ошибок⁷. Даже с появлением за последние четыре десятилетия новых систем доставки лекарственных средств ингаляционная техника не улучшилась⁸. К слову сказать, врачи в два раза чаще (15,5% случаев) пациентов допускают ошиб-

ки при проведении ингаляции⁷. Пациенты, которые используют ингалятор как инструмент в борьбе с болезнью, иногда интуитивно выполняют ингаляцию правильно. Врач, который не научился пользоваться ингалятором, не запомнил правила, повторяет ошибку много раз.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлены ингаляторы с разными типами систем доставки лекарственного средства в дыхательные пути. Наиболее распространенными считаются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). При их использовании необходимо помнить, что скорость струи – 120 км/ч, а время выделения аэрозоля – 0,2 с. Соответственно, чтобы

⁵ Castro M., Zangrilli J., Wechsler M. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials // Lancet Respir. Med. 2015. Vol. 3. № 5. P. 355–366.

⁶ Bardin P., Murphy K., Garin M. Effect of reslizumab treatment on rescue systemic corticosteroid use in patients with asthma and elevated blood eosinophils: results from a pooled analysis of two phase 3, placebo-controlled trials // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 193. Abstr. A7783.

⁷ Plaza V., Giner J., Rodrigo G.J. et al. Errors in the use of inhalers by health care professionals: a systematic review // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol. 6. № 3. P. 987–995.

⁸ Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? // Chest. 2016. Vol. 150. № 2. P. 394–406.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

лекарственное средство не удавалось с большой скоростью о заднюю стенку глотки, пациент должен дышать как можно спокойнее. Основные проблемы при использовании ДАИ – быстрый и/или неглубокий вдох (47,2% случаев), плохая координация вдоха с активацией ДАИ (46% случаев).

В порошковых ингаляторах (резервуарные, капсульные) лекарственное вещество находится в сухом виде. За счет энергии вдоха пациента порошок доставляется в дыхательные пути. Несмотря на простоту использования, при эксплуатации порошковых ингаляторов тоже возникают ошибки. Например, вдох без усилия совершают 32–38% больных, наклон головы – 35%⁹. Иногда техника ингаляции нарушается из-за того, что устройство не подготовлено или пропущен визуальный контроль капсулы¹⁰. В последнее время появились ингаляторы нового поколения, которые отличаются максимальной простотой использования. Они получили название интуитивных, поскольку пользоваться ими можно без предварительного обучения.

По данным наблюдений, 38% больных, которые ранее не получали ингаляционную терапию, правильно проводили ингаляцию интуитивным ингалятором даже без ознакомления с инструкцией¹¹. После демонстрации врачом

техники использования ингалятора количество таких пациентов резко возрастало – до 94%¹².

Интуитивный ингалятор ДуоРесп Спиромакс представляет собой высокотехнологичное устройство, простое в применении. Он содержит фиксированную комбинацию ИГКС будесонида и ДДБА формотерола. Чтобы выполнить ингаляцию через дозированный порошковый ингалятор Спиромакс, пациенту достаточно открыть крышку устройства, вдохнуть и закрыть крышку. При этом положение ингалятора не влияет на подачу порошка и доставленную дозу лекарственного средства¹³.

Важно поддерживать определенную скорость вдоха. Если вдыхать медленно, часть частиц останется в ингаляторе. Считается, что для правильного выполнения ингаляции скорость потока должна быть не менее 40 л/мин. Установлено, что при использовании ингалятора Спиромакс на вдохе скорость потока у детей и взрослых пациентов с БА превышает 60 л/мин¹⁴.

По словам докладчика, пациенты с тяжелой БА характеризуются низким комплаенсом. Как показал анализ оценки предпочтений пациентов, получавших ингаляционную терапию (Спиромакс, Изихалер, Турбухалер), большинство из них независимо от возраста выбрали Спиромакс. По мнению пациентов, это наиболее

простое в применении устройство. Кроме того, большинство из них выразили желание в дальнейшем использовать ДуоРесп Спиромакс¹¹.

Согласно данным 12-недельного исследования III фазы ASSET, представленным А. Gillissen на встрече Немецкого общества пульмонологов (март 2016 г., Германия), на фоне терапии ДуоРесп Спиромакс у 72,3% пациентов наблюдалось улучшение общего состояния здоровья. Контроль над БА, по оценке врача на первом визите, зарегистрирован у 35% пациентов, на втором визите после 12 недель терапии – у 61% пациентов. Большинство больных выразили удовлетворенность лечением с помощью интуитивного ингалятора и предпочли Спиромакс ингаляторам, назначавшимся ранее.

В Великобритании оценивали применение ДуоРесп Спиромакс в реальной практике у пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)¹⁵. Цель исследования – подтвердить не меньшую эффективность лечения у пациентов, переведенных с Симбикорта Турбухалера на ДуоРесп Спиромакс, по сравнению с эффективностью у тех, кто продолжал использовать оригинальный препарат. Вторичные конечные точки исследования включали оценку влияния перевода на Спиромакс на частоту умеренных/

⁹ Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B. et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. Vol. 5. № 4. P. 1071–1081.

¹⁰ Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // Respir. Med. 2011. Vol. 105. № 6. P. 930–938.

¹¹ Sandler N., Hölländer J., Långström D. et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler) // BMJ Open. Respir. Res. 2016. Vol. 3. № 1. P. e000119.

¹² Crompton G.K., Dewar M.H., Allbutt H., Minnes J.A. Inhaler preference and technique in inhaler naive subjects; a comparison of HFA and conventional devices // Thorax. 2000. Vol. 55. A61.

¹³ Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler // Int. J. Pharm. 2015. Vol. 491. № 1–2. P. 268–276.

¹⁴ Azouz W., Chetcuti P., Hosker H. et al. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study // BMC Pulm. Med. 2015. Vol. 15. ID47.

¹⁵ Voorham J., Roche N., Benhaddi H. et al. Real-world effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK // BMJ Open. 2018. Vol. 8. № 10. P. e022051.



15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

тяжелых обострений и связанных с БА/ХОБЛ госпитализаций, стабильность лечения и потребность в КДБА. Как показали результаты, у пациентов, переведенных на Спиромакс, снизилось количество обострений и потребность в КДБА по сравнению с пациентами, которые продолжили лечение Турбухалером. Пациентам с БА, переведенным на Спиромакс, требовалось меньшее число доз КДБА в сутки. Они реже нуждались в изменении объема терапии по сравнению с пациентами, продолжившими лечение Турбухалером¹⁵.



Профессор, д.м.н.
З.Р. Айсанов

Тему лечения пациентов с бронхолегочными заболеваниями высокотехнологичными методами продолжил профессор кафедры пульмонологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Заурбек Рамазанович АЙСАНОВ. Он отметил, что на современном этапе широко внедряются инновационные методы прогнозирования и оценки терапии хронических заболеваний. Компания IBM создала суперкомпьютер Watson, оснащенный системой сильного искусственного интеллекта. Международная фармацевтическая компания «Тева» и IBM объединили свои усилия для проведения трехлетнего исследования Watson Health Cloud. Проект, осно-

ДуоРесп Спиромакс является интуитивным ингалятором. Средне-высокое сопротивление и циклонная камера ингалятора обеспечивают оптимальные условия для дезагрегации порошка. Благодаря устройству ДуоРесп Спиромакс доставка препарата и размер частиц практически не зависят от скорости вдоха. Оптимальные условия (вдох > 30 л/мин – 700 мл/с) достижимы для большинства больных, включая детей и пожилых. Положение ингалятора не влияет на подготовку дозы

и доставку препарата. Переход на ДуоРесп Спиромакс сопровождается оптимизацией контроля над астмой и удовлетворенностью лечением у большинства больных^{13, 16}.

Подводя итог, профессор В.В. Архипов подчеркнул, что устройство ингалятора для терапии больных БА так же важно, как и эффективность лекарственного средства. Залогом эффективного лечения больных БА служит применение высокотехнологичных интуитивных ингаляционных устройств.

Как новые подходы и технологии меняют парадигму лечения больных БА и ХОБЛ

ванный на альянсе компаний, будет сфокусирован на двух ключевых областях здравоохранения: разработке системного подхода к определению новых показаний к применению существующих лекарственных средств и улучшению качества лечения пациентов с хроническими заболеваниями. Для достижения этих целей разрабатываются специальные технологии, сочетающие в себе аналитические алгоритмы и реальные данные. В рамках программы будут проанализированы данные электронных дозаторов, электрокардиограмм, температуры кожи, частоты сердечных сокращений, определения снижения давления, частоты дыхания, физической активности, а также соотношение вдоха и выдоха и регистрация кашля. Это огромный объем данных, причем показатели могут регистрироваться не только при визите к врачу, а 24 часа в сутки семь дней в неделю. Благодаря мониторингу состояния пациентов с БА и ХОБЛ можно будет прогнозировать развитие обострений. Так, прогнозирование обострений на основании повышения частоты использования КДБА позволит своевременно выявлять так называемое окно возможностей для назначения терапии.

По мнению специалистов, наиболее рациональным методом мониторинга считается использование потенциала смартфонов. Установлено, что в течение дня люди смотрят на экран телефона в среднем 80–150 раз. Владельцы смартфонов могут загрузить специальные приложения, связанные со здоровьем, и наблюдать за показателями в целях повышения эффективности лечения. Сетевая медицина предоставляет пациентам доступ к собственным данным, позволяя врачам контролировать ситуацию, оценивать приверженность лечению и его эффективность. Непосредственная коммуникация между врачом и пациентом обеспечивает персонализированный подход к лечению.

С помощью сетевых устройств можно прогнозировать индивидуальный риск каждого пациента. Схема подобного взаимодействия такова: облако – смартфон – искусственный интеллект.

Сегодня много говорят об искусственном интеллекте. Чем он отличается от обычной компьютерной программы? Искусственный интеллект не нуждается в перепрограммировании, с накоплением данных он становится более совершенным

¹⁶ Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv. 2015. Vol. 28. № 5. P. 309–319.

ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✔ **Интуитивный ингалятор** для использования в реальной клинической практике¹
- ✔ **Подготовка дозы одним щелчком** – просто окройте крышку!²
- ✔ **Точное дозирование** от первой дозы и до последней!¹
- ✔ **На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы** в сравнении с оригинальным препаратом^{2,3,4}
- ✔ **Разрешен для поддерживающей терапии и купирования симптомов (MART) при астме²**



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз №1 и №3;
320/9 мкг/доза – 60 доз №1

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит: действующие вещества: будесонид (микронизированный) 160 мкг/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронизированный) 4,5 мкг/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреностимулятор селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2 -адреностимуляторами длительного действия); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₂ < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): туберкулез легких; грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания; тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников; неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, удлинение интервала QT. **Способ применения и дозы** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): при БА ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии – 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4 ингаляций два раза в день. ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции два раза в сутки. Препарат ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. При ХОБЛ: ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг/доза – 2 ингаляции препарата два раза в день; ДуоРесп Спиромакс 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие** (полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению): часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит, ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокалиемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия), бронхоспазм; очень редко – синдром Кушинга, адреналовая супрессия, замедление роста, понижение минеральной плотности костной ткани, гипергликемия, признаки или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гипопункцию надпочечников), депрессия, нарушения поведения, нарушения вкуса, катаракта и глаукома, стенокардия, удлинение интервала QT, колебания артериального давления (АД), парадоксальный бронхоспазм; с неизвестной частотой – центральная серозная нейропатия. **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678. **Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению, DUOR-RU-NP-00007**

1. Chrystyn H, et al. Int J Pharm 2015 1:491:268-76; Canonica et al. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2015; 28: 309-319. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДуоРесп Спиромакс. 3. Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. BMJ Open 2018; 8:e022051. 4. Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. Poster PA937.

Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664 22 34, факс: +7 495 664 22 35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru
DUOR-RU-00202-DOC



помощником в ведении пациента. Например, путем измерения ежедневного числа шагов StepWatch Activity Monitor ретроспективным образом связывает обострения и случаи госпитализации по поводу ХОБЛ с физической активностью, демонстрируя отрицательную прогностическую взаимосвязь¹⁷.

Неадекватная ингаляционная техника – плохой прогностический фактор риска обострений и выживаемости в целом. Приложения для смартфона, используемые пациентами с БА и ХОБЛ, не только предоставляют информацию с ингаляционных устройств с внутренними сенсорами о точности введения дозы, приверженности лечению, но также обеспечивают контроль чрезмерного применения КДБА и обратную связь с врачом. Таким образом, с помощью сетевых устройств с контролем использования ингалятора можно прогнозировать повышенный риск обострений у больных БА и ХОБЛ.

Приверженность лечению определяет его эффективность. Согласно опубликованным данным, в группе пациентов с БА, использовавших интерактивное приложение mHealth, наблюдалось значительное повышение приверженности лекарственной терапии через 30 дней от начала применения приложения. Приверженность лечению среди подростков с БА улучшилась на 50% через восемь недель использования приложения¹⁸.

Как уже отмечалось, техника ингаляции за последние десятилетия не улучшилась⁸. Применение современных системных программ управления заболеванием у пациентов с БА и ХОБЛ позволяет повысить качество ингаляционной техники. Одной из таких программ является Connected Respiratory. Она направлена на контроль техники ингаляции, повышение приверженности лечению и прогнозирование рисков у пациентов с БА

и ХОБЛ. В результате использования системы управления заболеванием снижаются количество обострений и осложнений, частота госпитализации, затраты на лечение, повышается удовлетворенность лечением.

Для более эффективного лечения легочных заболеваний разрабатываются новые эффективные системы доставки лекарственного средства и сетевого контроля терапии. Новая ингаляционная система Спиромакс отличается простотой и удобством в использовании. Достоинством интуитивного дозированного порошкового ингалятора Спиромакс является соответствие дозы, не зависящей от окружающей среды (температура, влажность и др.), и техники ингаляции. Счетчик доз основан на фактической ингаляции, а не на манипуляции. Ингалятор оснащен механизмом обратной связи – подтверждение введения дозы, использования правильной техники и напоминание о приверженности. За последние десятилетия ингаляционные устройства претерпели значительные изменения. От простых ДАИ с наличием фреонов они эволюционировали до высокотехнологичных ингаляционных систем, таких как CareTRx. Порошковые дозированные многоразовые ингаляторы используются с электронным датчиком CareTRx и связаны с приложением для управления заболеванием для пациентов с БА и ХОБЛ. Мобильное приложение позволяет рассчитывать уровень приверженности терапии, отслеживать и просматривать симптомы, триггеры, показатели пиковой скорости вдоха и выдоха. С помощью приложения пациент получает напоминание о введении дозы, уведомление о чрезмерном использовании лекарственного средства, а также информацию о возможных причинах неадекватной ингаляции. После нескольких ошибок рекомендуется связаться с медицинским работни-

ком. Кроме того, в распоряжении пациентов отчеты о погоде, качестве воздуха, пыльце. При необходимости для пациентов формируются отчеты, доступ к которым имеет и врач.

Итак, цифровые технологии повышают эффективность лечения и снижают социальную и экономическую нагрузку на здравоохранение, выводят отношения между врачом и пациентом на новый уровень, позволяя пациенту контролировать состояние здоровья за счет доступа к собственным данным.

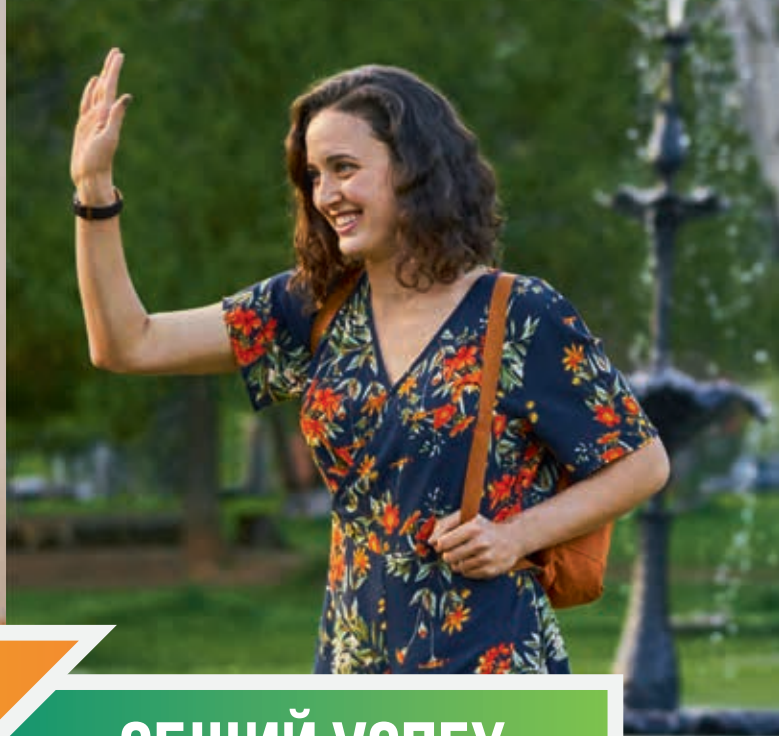
Заключение

Стандартом терапии БА и ХОБЛ является применение ингаляционных препаратов. На эффективность лечения существенно влияют выбор ингалятора и правильность его использования. Неадекватная техника ингаляции приводит к повышению риска обострений, госпитализаций, обращений за неотложной помощью и назначению системных ГКС. С появлением высокотехнологичных ингаляционных устройств для интуитивно понятного применения возможности терапии пациентов с БА и ХОБЛ существенно улучшились.

ДуоРесп Спиромакс содержит фиксированную комбинацию ИГКС будесонида и ДДБА формотерола и одобрен для лечения БА и ХОБЛ у взрослых пациентов. ДуоРесп Спиромакс удобен и прост для использования, точность отмеривания дозы не зависит от количества доз оставшегося препарата или положения ингалятора. Ингалятор снабжен счетчиком доз. Показано, что применение интуитивного ингалятора ДуоРесп Спиромакс способствует повышению приверженности лечению и качества жизни пациентов с БА и ХОБЛ. 🌟

¹⁷ Moy M.L., Teylan M., Weston N.A. et al. Daily step count predicts acute exacerbations in a US cohort with COPD // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 4. P. e60400.

¹⁸ Farooqui N., Phillips G., Barrett C., Stukus D. Acceptability of an interactive asthma management mobile health application for children and adolescents // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2015. Vol. 114. № 6. P. 527–529.



ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ – ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ^{*1,2}

- **Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе atopического дерматита²**
- **Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием^{**3-4}**
- **Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵**

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0,0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0,0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50. 3. Simpson EL et al. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-2348. 4. Blauvelt A et al. Lancet. 2017; 389: 2287-2303. 5. Han Y, Chen Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):888-891

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α -субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: препарат Дупиксент® показан для лечения atopического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения в монотерапии или совместно с топическими кортикостероидами у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов старше 12 лет с эозинофильным фенотипом или гормонозависимой бронхиальной астмой. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов со среднетяжелой или тяжелой бронхиальной астмой в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения у данных возрастных групп. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: лечение препаратом Дупиксент® должно назначаться и проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения atopического дерматита и/или бронхиальной астмы соответственно показанию. Препарат Дупиксент® вводят подкожно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® для лечения atopического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов состоит из нагрузочной дозы 600 мг и введения далее поддерживающей дозы 300 мг каждые две недели; для лечения бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов старше 12 лет – нагрузочная доза 400 мг и далее 200 мг каждые две недели; для лечения гормонозависимой бронхиальной астмы у пациентов старше 12 лет или бронхиальной астмы с сопутствующим atopическим дерматитом среднетяжелого или тяжелого течения, при котором показано применение препарата Дупиксент®, – нагрузочная доза 600 мг и далее 300 мг каждые две недели. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, были конъюнктивит бактериальной, аллергической и неясной этиологии, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.

SANOFI GENZYME

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.04.6010 Апрель 2019г.

Дупиксент
(дупилумаб)



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



RU-NIX-01-2018 v2
Одобрено 05.2018

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.

МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20 мг.

Показания к применению: Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение). Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

Противопоказания: повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарат Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716).

Информация для специалистов здравоохранения

реклама

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM et al.

Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 2009;64:158-165.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

