

И.Б. Щербак

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Алгоритмы терапии аллергического ринита. Азеластин в фокусе сравнительных исследований

Современный взгляд на проблему аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее часто диагностируемых заболеваний во всем мире: его распространенность в общей популяции колеблется в пределах 10–25% и, согласно эпидемиологическим данным, в последние годы резко возросла (в частности в Англии, Швеции и Австралии отмечено ее повышение в 2 раза). Сегодня АР страдают около 35% европейцев. Заболевание представляет тяжелое экономическое бремя для промышленно развитых стран, плохо поддается контролю, а его истинные масштабы и последствия, возможно, недооцениваются (Schoenwetter W.F., 2000; Skoner D.P., 2001; Berger W. et al., 2006; Bousquet J. et al., 2008).

Риск развития коморбидных состояний, таких как бронхиальная астма, средний отит, синусит, экзема, пищевая аллергия, аллергия на укусы насекомых, мигрень, депрессия, у больных АР в 1,5–4,5 раза выше. В частности, АР диагностируют у ¼ лиц с бронхиальной астмой, при этом отмечено более тяжелое течение обоих заболеваний. Вероятность неконтролируемого течения последней у таких пациентов более высока (Derebery J. et al., 2008).

АР классифицируют на сезонный, обострения которого ассоциированы с периодом опыления растений, и круглогодичный, связанный с постоянно присутствующими в окружающей среде аллергенами (шерсть животных, клещи домашней пыли, споры плесени). Однако такое разделение признано не полностью исчерпывающим, в частности ввиду сенсибилизации большинства больных к нескольким различным аллергенам, воздействию которых они подвергаются в течение года, присутствия у многих пациентов с круглогодичным АР сезонных обострений и т.д. (Bousquet J. et al., 2008; Wallace D.V. et al., 2008). Современная классификация АР представлена в таблице.

В последнее время клиническая картина АР изменилась: пациенты часто сенсибилизированы к нескольким аллергенам, отмечено усугубление тяжести течения заболевания с преобладанием смешанных форм, а также преобладание фенотипов, устойчивых к терапии (Settipane R.A., 2001; Saponica G.W. et al., 2007; Mösges R., Klimek L., 2007; Bousquet J. et al. 2009).

Доказано, что наличие АР может оказывать серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов, не только ухудшая их повседневную деятельность, но и нарушая качество сна, что приводит к усталости в течение дня и ухудшению когнитивных функций. Пациентов беспокоят не только проявления АР сами по себе, но и такие сопутствующие симптомы, как головная боль и повышенная усталость. Заложенность носа доставляет дискомфорт и может привести к нарушению сна в дополнение к ухудшению концентрации внимания и сонливости в дневное время. Больные сезонным АР часто избегают мероприятий на свежем воздухе с тем, чтобы предупредить контакт с симптом-вызывающими аллергенами. Все это может привести к серьезным нарушениям в физической, эмоциональной сферах и социальном функционировании, а также негативно влияет на успеваемость в школе и производительность труда (Juniper E.F., 1997; 1998; Juniper E.F. et al., 2005; Vandenas O. et al., 2008).

Таким образом, лечение при АР должно быть сосредоточено не только на облегчении симптомов заболевания, но и улучшении связанного со здоровьем качества жизни пациентов.

Лечение при АР в свете данных доказательной медицины

Терапия АР направлена на уменьшение выраженности симптомов и прогрессирования осложнениями. Учитывая то, что АР является хроническим заболеванием, лечение должно быть безопасным, хорошо переносимым и эффективным в долгосрочной перспективе. Прежде всего, пациенту необходимо, по возможности, предупреждать контакт с аллергеном и обеспечить себе проживание в надлеж-

ающих экологических условиях (Carson S. et al., 2010).

Выбор варианта лечения при АР следует осуществлять с учетом достоинств и недостатков применительно к каждому конкретному пациенту. Разработка и широкое применение клинических руководств в этой области способствовали значительному улучшению оказываемой больным помощи. Первым из таких руководств, составленным в соответствии с данными доказательной медицины, стал протокол Международной рабочей группы инициативы Всемирной организации здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA) (Bousquet J. et al., 2001). Впоследствии опубликованы и другие руководящие принципы (Price D. et al., 2006; Scadding G.K. et al., 2008; Wallace D.V. et al., 2008), в составлении которых в различной степени применен научно обоснованный подход, но ни в одном из них, в отличие от ARIA, не использован процесс классификации оценки, разработки и анализа рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — GRADE). Именно ARIA, предлагающий последовательную и понятную тактику ведения пациентов с АР, получил широкое применение в более чем 50 странах; предложенные принципы взяты за основу терапии в общей сложности сотен миллионов пациентов во всем мире (Bousquet J. et al., 2008; Brozek J.L. et al., 2010).

В последней, обновленной в 2010 г., версии Руководства приведены детальные пояснения по наиболее интересующим практического врача аспектам фармакотерапии АР (Brozek J.L. et al., 2010), схематично представленные в отчете ARIA за 10-летний период, прошедший с момента публикации их первого доклада (рис. 1).

Таблица

Классификация АР (Bousquet J. et al., 2008)

АР в зависимости от частоты симптомов	
Интермиттирующий	Персистирующий
<4 дней в неделю или <4 нед в году	>4 дней в неделю или >4 нед в году
Течение АР	
Легкое	Умеренное/тяжелое
Отсутствие нарушений сна, дневной активности/досуга	Наличие ≥1 признака:
Полноценная учеба и работоспособность	- нарушение сна
Симптомы не вызывают беспокойства пациента	- нарушение дневной активности/досуга
	- снижение способности к обучению и производительности труда
	- симптомы носят мучительный характер

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов в лечении при АР

С момента описания физиологической и патологической роли гистамина и начала клинического применения антигистаминных препаратов прошел не один десяток лет. На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что данный класс препаратов имеет легендарное прошлое и многообещающее будущее. В отличие от родоначальников класса, большинство современных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, как показано в исследованиях их фармакологических особенностей, эффективности и безопасности, относительно свободны от побочных эффектов. В частности, азеластин, дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, олопатадин, фексофенадин и цетиризин обладают менее выраженным седативным эффектом (Юрьев К.Л., 2013). При этом подтверждено их быстрое начало действия (исчисляемое в минутах) при АР и аллергическом конъюнктивите, а также возможность эффективного и без-

опасного применения в высоких дозах в пероральной форме при хронической крапивнице (Simons F.E., Simons K.J., 2011).

Исходя из этого, наличие блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в алгоритмах лечения как при интермиттирующем, так и персистирующем АР всех степеней тяжести является логичным и более чем обоснованным (см. рис. 1). Без четкого указания порядка предпочтения, Рекомендациями ARIA, в сущности, именно этот класс препаратов возведен в лидеры терапии интермиттирующего АР всех форм тяжести и персистирующего АР легкой степени тяжести (лишь при тяжелом персистирующем АР, согласно ARIA, применение интраназальных глюкокортикоидов предпочтительнее). Таким образом, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов занимают обширную терапевтическую нишу у пациентов с АР.

В какой же форме — пероральной или интраназальной — их целесообразнее применять?

Авторы Руководства ARIA, предлагая на начальном этапе лечения пероральную форму применения блокаторов H_1 -гиста-

миновых рецепторов, тем не менее, допускают оба варианта терапии, в частности у взрослых пациентов и детей с интермиттирующим и персистирующим АР. При этом подчеркнута, что у многих пациентов, в зависимости от личных предпочтений, а также испытывающих негативные последствия от применения пероральных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов нового поколения, альтернативный выбор интраназальной формы является в равной степени приемлемым (Brozek J.L. et al., 2010).

Азеластин в фокусе сравнительных исследований

Как показал систематический обзор S. Carson и соавторов (2010), в результате прямых сравнений не выявлено значимых различий в эффективности новых антигистаминных препаратов, по крайней мере, у взрослых пациентов с сезонным АР умеренной/тяжелой степени. В то же время в отдельных исследованиях установлена более высокая эффективность азеластина в форме назального спрея по сравнению с некоторыми пероральными формами блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в отношении симптомов заболевания и качества жизни пациентов.

Так, в мультицентровом рандомизированном двойном слепом с параллельными группами исследовании J. Songen и соавторов (2005) (n=307; средний возраст — 35 лет) показано большее изменение общей оценки пациентами тяжести назальных симптомов (Total nasal symptom score — TNSS) при применении азеластина в форме назального спрея (по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в сутки) по сравнению с цетиризином (10 мг 1 раз в сутки), применяемым перорально, в течение 14-дневного периода (29,3 и 23,0% соответственно; p=0,015), а также общего индекса опросника по оценке качества жизни при рините (Rhinitis quality of life questionnaire — RQLQ) (p=0,049). Позже в другом, аналогичном по дизайну, исследовании (n=360) также продемонстрированы различия в оценке TNSS (23,9 и 19,6%; p=0,08) (рис. 2), а также улучшение общего индекса RQLQ (p=0,002) и отдельных его показателей (p<0,02) (рис. 3) в пользу азеластина. Кроме того, азеластин, по сравнению с цетиризином, лучше купировал по отдельности такие симптомы, как чихание и заложенность носа (рис. 4) (Berger W. et al., 2006).

Результаты рандомизированного двойного слепого с двойной имитацией трехпериодного кроссоверного исследования эффективности азеластина в форме назального спрея (по 1 впрыскиванию по 0,2 мг в каждый носовой ход) и дезлоратадина в дозе 5 мг для приема внутрь подтвердили значительно большую эффективность первого в облегчении назальных симптомов, включая заложенность носа, и более быстрое начало терапевтического эффекта у пациентов с сезонным АР (n=46), подвергшихся воздействию

Рис. 1

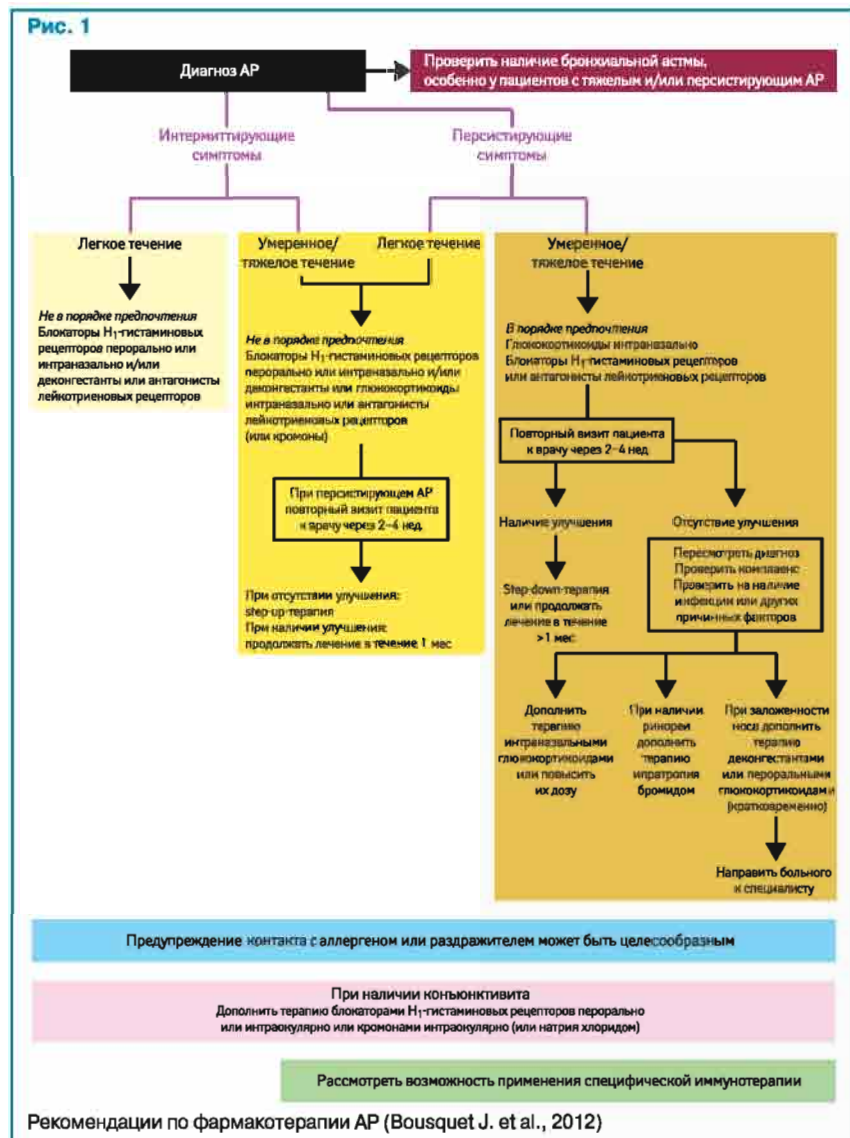
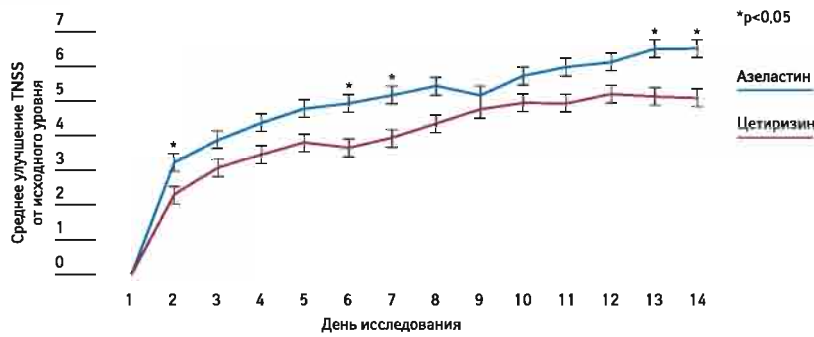
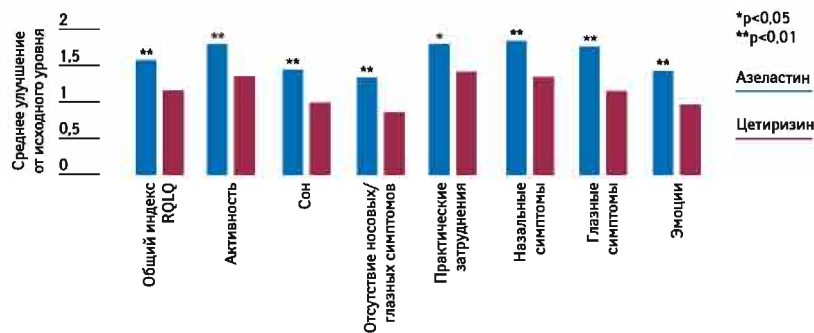


Рис. 2



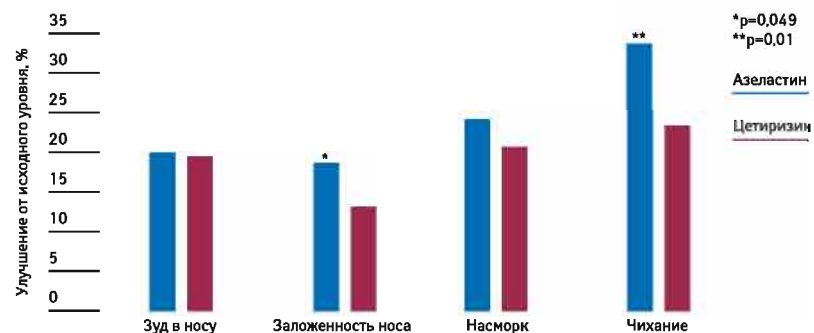
Оценка TNSS при применении азеластина в форме назального спрея и цетиризина перорально у пациентов с АР (Berger W. et al., 2006)

Рис. 3



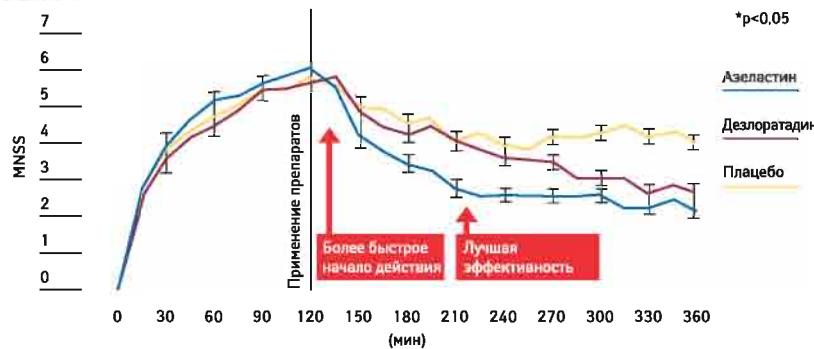
Оценка общего индекса RQLQ при применении азеластина в форме назального спрея и цетиризина перорально у пациентов с АР (Berger W. et al., 2006)

Рис. 4



Оценка влияния применения азеластина в форме назального спрея и цетиризина перорально на назальные симптомы у пациентов с АР (Berger W. et al., 2006)

Рис. 5



Динамика назальных симптомов, ассоциированных с сезонным АР, начала действия и выраженности терапевтического эффекта при применении азеластина в форме назального спрея и дезлоратадина перорально (Horak F. et al., 2006)

контролируемой концентрации пыльцы растений в течение 6 ч. Уменьшение количества баллов, набранных по Шкале больших носовых симптомов (Major Nasal Symptom Score — MNSS) и TNSS, оказалось наиболее быстрым на фоне лечения азеластин. Начало действия препаратов составило 15 и 150 мин для азеластина и дезлоратадина соответственно. Почти 73,3% пациентов оценили впечатления от приема азеластина как минимум на «удовлетворительно» по сравнению с 55,6% для дезлоратадина (рис. 5) (Horak F. et al., 2006).

В более раннем 6-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании R. Gambardella (1993) (n=30) азеластин в форме назального спрея (1 впрыскивание в дозе 0,14 мг в каждый носовой ход 2 раза в сутки) продемонстрировал схожую эффективность, что и лоратадин в таблетках по 10 мг 1 раз в сутки, в облегчении симптомов сезонного АР при более быстром начале действия.

Что же касается сравнительной эффективности азеластина и интраназальных глюкокортикоидов, в частности флутиказона, то результаты хорошо спланированных рандомизированных двойных слепых испытаний демонстрируют их сопоставимую эффективность в лечении при сезонном АР средней/тяжелой степени в течение 14-дневного периода. Так, в предыдущей публикации (Щербак И.Б., 2012) приведены убедительные данные, подтверждающие целесообразность применения азеластина в качестве средства терапии первой линии, что предоставляет пациентам, применяющим интраназальные глюкокортикоиды на постоянной основе, возможность альтернативного выбора в пользу нестероидных препаратов с сопоставимой стероидам эффективностью.

Выводы

1. АР — широко распространенное в общей популяции заболевание, часто сопровождающееся коморбидной патологией и оказывающее значительное негативное влияние на качество жизни пациентов.

2. Лечение при АР должно быть направлено не только на облегчение симптомов заболевания, но и улучшение связанного со здоровьем качества жизни пациентов.

3. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов присутствуют в алгоритмах лечения, как при интермиттирующем, так и персистирующем АР всех степеней тяжести, занимая обширную терапевтическую нишу у пациентов с АР.

4. Применение блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов приемлемо как в пероральной, так и в интраназальной форме. Альтернативный выбор одной из них в равной степени приемлем.

5. Данные сравнительных исследований демонстрируют некоторые преимущества интраназального применения азеластина по сравнению с цетиризином, дезлоратадином и лоратадином в пероральной

форме в отношении симптомов заболевания и качества жизни пациентов с сезонным АР средней/тяжелой степени.

6. Доказана сопоставимая эффективность интраназального применения азеластина и флутиказона в лечении при сезонном АР средней/тяжелой степени, что предоставляет пациенту дополнительную возможность альтернативного выбора.

Список использованной литературы

Щербак И.Б. (2012) Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. Новости Конгресса ЕААЦИ 2012. Укр. мед. часопис, 4(90): 95–98 (<http://www.umj.com.ua/article/39172>).

Юрьев К.Л. (2013) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. По: L. Dean (2011) Укр. мед. часопис, 6(92): 90–96 (<http://www.umj.com.ua/article/46417>).

Berger W., Hampel F.Jr., Bernstein J. et al. (2006) Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 97(3): 375–381.

Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W. et al.; Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group (2009) Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124(3): 428–433.

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

Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B. et al.; World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis (2012) Al-

lergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 130(5): 1049–1062.

Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108(5 Suppl.): S147–S334.

Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (2010) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 126(3): 466–476.

Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al. (2007) A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 62 (Suppl. 85): 17–25.

Carson S., Lee N., Thakurta S. (2010) Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50558).

Corren J., Storms W., Bernstein J.; Azelastine Cetirizine Trial No. 1 (ACT 1) Study Group (2005) Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.*, 27(5): 543–553.

Derebery J., Meltzer E., Nathan R.A. et al. (2008) Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 139(2): 198–205.

Gambardella R. (1993) A comparison of the efficacy of azelastine nasal spray and loratadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Int. Med. Res.*, 21(5): 268–275.

Horak F., Ziegelmayer U.P., Ziegelmayer R. et al. (2006) Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(1): 151–157.

Juniper E.F. (1997) Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99(2): S742–S749.

Juniper E.F. (1998) Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin. Exp. Allergy*, 28(Suppl. 6): 34–38.

Juniper E.F., Ståhl E., Doty R.L. et al. (2005) Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 115(3 Suppl. 1): S390–S413.

Mösges R., Klimek L. (2007) Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy*, 62(9): 969–975.

Price D., Bond C., Bouchard J. et al. (2006) International Primary Care Respiratory Group (IP-CRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim. Care Respir. J.*, 15(1): 58–70.

Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R. et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology (2008) BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 38(1): 19–42.

Schoenwetter W.F. (2000) Allergic rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc.*, 21(1): 1–6.

Settipane R.A. (2001) Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 22(4): 185–189.

Simons F.E., Simons K.J. (2011) Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128(6): 1139–1150.

Skoner D.P. (2001) Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108(1 Suppl.): S2–S8.

Vandenplas O., D'Alpaos V., Van Brussel P. (2008) Rhinitis and its impact on work. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 8(2): 145–149.

Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al.; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology (2008) The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 122(Suppl. 2): S1–S84.

Реферативна інформація

Эффективность пробиотиков поставлена под сомнение

Как показали результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в условиях 5 лечебных учреждений Южного Уэльса и Северо-Восточной Англии, пробиотические добавки неэффективны в качестве профилактики антибиотикоассоциированной диареи и диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у людей пожилого возраста. В ходе исследования в общей сложности около 3000 пациентов в возрасте ≥65 лет получали по крайней мере один антибиотик. Около половины из них принимали по 1 капсуле, содержащей фиксированную дозу живых бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium lactis* в день в течение 21 дня, по возможности в перерывах между приемом антибиотика, в то время как другая половина участников получали капсулы плацебо по аналогичной схеме дозирования.

Впоследствии проведен анализ образцов стула около половины пациентов, перенесших диарею, с целью определения причин, вызвавших ее, включая возможную патогенную роль *Clostridium difficile*. Согласно полученным результатам, частота развития диареи у пациентов, получавших пробиотики, была сопоставима с таковой у участников, получавших плацебо (10,8 и 10,4% соответственно). Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, отмечалась нечасто: у примерно 1% пациентов обеих групп.

Ранее F. Cremonini и соавторы (2002) в своем метаанализе также заключили, что для подтверждения четкого преимуществ предупреждения развития антибиотикоассоциированной диареи

с помощью пробиотиков следует вооружиться большим количеством доказательств. Метаанализ преимущественно небольших исследований, проведенный позднее, показал умеренную эффективность пробиотических добавок в плане снижения заболеваемости *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей (Johnston B.C. et al., 2012). Тем не менее, известные на сегодняшний день работы проведены с теми или иными ограничениями, к тому же во многих из них получены противоречивые результаты. Представленное же исследование, являющееся крупнейшим в своем роде, подтверждает, что применение пробиотических препаратов, содержащих указанные штаммы бактерий, с целью снижения вероятности развития антибиотикоассоциированной диареи неэффективно — во всяком случае у стационарных больных пожилого возраста. Тем не менее, не исключено, что другие штаммы бактерий обладают этим полезным свойством.

Allen S.J., Wareham K., Wang D. et al. (2013) Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, Aug. 7 [Epub ahead of print].

Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. (2002) Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 16(8): 1461–1467.

Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. (2012) Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 157(12): 878–888.

Kmietowicz Z. (2013) Probiotics do not prevent diarrhoea caused by antibiotics in older people, study finds. *BMJ*, 347: f4994.

Ивета Щербак