

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БУДЕСОНИДА

ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В статье представлены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза аллергического ринита. Подробно рассмотрены методы лечения аллергического ринита, ведущая роль топических глюкокортикостероидов в терапии ринита, особенности использования будесонида.

Ключевые слова: *аллергический ринит, полипозный риносинусит, глюкокортикостероиды, будесонид.*

**S.V. TSAREV, MD, Institute of immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA), Moscow
THE SPECIFIC USE OF BUDESONIDE IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS**

The article tells about the epidemiology, etiology and pathogenesis of allergic rhinitis. The focus is on the treatment of allergic rhinitis, the leading role of topical corticosteroids in the treatment of rhinitis, and the specific use of budesonide.

Keywords: *allergic rhinitis, polypoid rhinosinusitis, glucocorticosteroids, budesonide.*

Аллергический ринит (АР) – заболевание, обусловленное иммунным воспалением слизистой оболочки носа вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном. В подавляющем большинстве случаев иммунное воспаление связано с продукцией IgE (иммуноглобулинов класса E). Типичными клиническими проявлениями АР является обильная ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа и чихание. Заболевание нередко сопровождается anosмией.

Принято выделять сезонный (в рамках поллиноза) и круглогодичный аллергический ринит. По последней классификации АР делится в зависимости от длительности сохранения симптомов на интермиттирующий и персистирующий.

Среди всех аллергических заболеваний АР встречается наиболее часто. Причем во всем мире наблюдается рост заболеваемости. В России в течение 20 лет заболеваемость АР выросла в 4–6 раз и составила в зависимости от региона от 12,7 до 24% от всего населения. Необходимо учитывать определенную гиподиагностику аллергических заболеваний и АР в частности. Данные официальной статистики и специальных эпидемиологических исследований во многих регионах сильно отличаются. Проводимые эпидемиологические исследования показывают, что сезонный аллергический ринит в 1990 г. впервые был выявлен у 89,6 пациентов на 100 тыс. населения, в 1999 г. – у 147,7 на 100 тыс. [1]. Данные Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России показывают в 2013 г. общую заболеваемость поллинозом 216,1 на 100 тыс. всего населения России.

Заболеваемость АР у детей: 1997 г. – 1 003 на 100 тыс. населения, 2001 г. – 1422,1 на 100 тыс. жителей [2]. Таким

образом, количество пациентов увеличилось на 42% за последние 4 года. Причем при анализе заболеваемости в России необходимо учитывать гиподиагностику АР. В качестве примера могут служить данные обследования больных с искривлением перегородки носа, направленных на септопластику: лишь у 18,1% больных, имеющих АР, этот диагноз был отражен в медицинской документации [3]. При обследовании профессиональных спортсменов АР, несмотря на ежегодную диспансеризацию, не был своевременно диагностирован у 85% пациентов с этим заболеванием [4].

Тенденции роста заболеваемости, аналогичные представленным выше, отмечены в большинстве стран мира. Так, в Швейцарии сезонный аллергический ринит встречался в 1985 г. у 9,6% жителей, а в 1993 г. – у 13,5%. Похожие данные распространенности АР в Австралии: 1968 г. – 19,2% населения, 1993 г. – 41,3% [5].

При сохранении тенденции ежегодного роста заболеваемости аллергическим ринитом в Европе в ближайшей перспективе на 1 ребенка без АР будет приходиться 3 ребенка с этим заболеванием [6].

Кроме того, отмечается очень тесная связь АР и бронхиальной астмы. У подавляющего большинства больных астмой отмечается аллергический ринит. С другой стороны, около 40% больных АР страдают бронхиальной астмой. Аллергический ринит часто рассматривают как «предастму». В определенном смысле АР и бронхиальная астма являются единым заболеванием, что отражено в международном согласительном документе «Аллергический ринит и его влияние на астму – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)», 2008–2010 г. [6]. Соответственно, адекватное лечение АР может предотвратить возникновение астмы, а при уже существующей астме позволяет лучше ее контролировать.

Еще одна сочетающаяся патология – это синуситы. Более чем в 75% случаев АР сопровождается хрониче-

ским риносинуситом. Нередко риносинусит является полипозным. Частота встречаемости полипозного риносинусита (ПРС) у больных АР превышает частоту полипов околоносовых пазух в популяции [7].

В основе лечения АР лежит устранение контакта с источником болезни – причинно-значимым аллергеном. Когда элиминационные мероприятия можно провести в полном объеме (например, исключив контакт с домашним животным при эпидермальной аллергии), то этого может быть достаточно для исчезновения симптомов ринита в течение нескольких дней либо нескольких недель. Однако в клинической практике такая ситуация встречается нечасто. Во-первых, из-за того, что изолированная аллергия к какому-либо одному конкретному аллергену бывает достаточно редкой. Во-вторых, и это гораздо более частая ситуация, полностью исключить контакт с аллергеном бывает невозможно. Так, практически невозможно избежать контакта с бытовой пылью и наиболее аллергенным ее компонентом – микроскопическими клещами *Dermatophagoides* при бытовой сенсибилизации. Также, как правило, не получается исключить контакт с пылью растений при сезонном насморке. В таких случаях возникает необходимость проведения аллерген-специфической иммунотерапии (при отсутствии противопоказаний и под наблюдением аллерголога) и медикаментозного лечения.

В соответствии с Международными и Российскими клиническими рекомендациями при лекарственной терапии АР могут использоваться следующие группы препаратов:

1. Антигистаминные средства:

- системного действия,
- местного действия (для легкой степени АР).

2. Стабилизаторы мембран тучных клеток: кромоны или кромогликаты – препараты кромоглициевой кислоты (для местного применения). В основном эффект можно наблюдать при легкой степени АР. Для достижения эффекта необходим многократный, 4 раза в день, прием препарата. К этой же группе препаратов можно отнести кетотифен, обладающий, помимо стабилизирующего действия на мембраны тучных клеток, некоторой антигистаминной активностью. Применение кетотифена также обычно ограничено легкой степенью АР и наличием выраженного седативного эффекта (проявляющегося

сонливостью, заторможенностью), а также несколько реже встречающейся прибавкой в весе вследствие стимуляции аппетита.

3. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов или антилейкотриеновые препараты системного действия. Клинические исследования показывают, что антилейкотриеновые препараты по эффективности превосходят плацебо, но уступают антигистаминным средствам и топическим глюкокортикостероидам.

4. Глюкокортикостероиды (ГКС):

- топические (интраназальные ГКС),
- системного действия.

Интраназальные ГКС являются наиболее эффективными средствами для лечения АР любой степени тяжести. Системные ГКС не являются препаратами выбора, в настоящее время используются редко в связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов.

5. Деконгестанты местного и системного действия. Сосудосуживающие препараты являются симптоматическими средствами, используемыми для восстановления носового дыхания. Их применение должно быть ограничено коротким периодом из-за серьезных побочных эффектов – тахифилаксии и развития «медикаментозного ринита».

6. Антихолинергические средства: ипратропия бромид. Влияет только на ринорею. В связи с этим его роль в лечении АР незначительна.

7. «Барьерные» методы лечения: создание барьера на слизистой оболочке носа, препятствующего контакту аллергена и слизистой оболочки, с помощью специальных интраназальных дозированных спреев. Этот метод лечения в большинстве случаев имеет вспомогательное значение.

В клинической практике наиболее часто в лечении АР используются антигистаминные препараты, деконгестанты, топические ГКС (тГКС). В *таблице* показана сравнительная степень влияния на симптомы АР основных групп лекарственных средств [8]. Общепризнанным является тот факт, что самыми эффективными средствами лечения АР являются тГКС. Они имеют преимущество и перед антигистаминными средствами, и перед антилейкотриеновыми препаратами [9]. В 1973 г. появился первый интраназальный ГКС – беклометазона дипропионат. В последующем были синтезированы новые глюкокортикоидные средства местного действия. Современные пре-

Таблица. Влияние основных групп препаратов на симптомы АР

Симптом \ Препарат	Пероральные антигистаминные	Интраназальные антигистаминные	Интраназальные кромоны	Ипратропиума бромид	Деконгестанты	Интраназальные ГКС
Ринорея	++	++	+	++	0	+++
Заложенность носа	+	+	+	0	++++	+++
Чихание	++	++	+	0	0	+++
Зуд	++	++	+	0	0	+++
Конъюнктивит	++	0	0	0	0	++

Примечание. Степень эффекта от + (минимальный эффект) до ++++ (максимальный эффект); 0 – отсутствие эффекта.

параты в терапевтических дозах хорошо переносятся пациентами, не оказывают системного кортикостероидного воздействия, обладают минимальными местными побочными эффектами. К таким современным тГКС, используемым для лечения АР, относится будесонид.

Эффективность ГКС объясняется их мощным противовоспалительным эффектом. Они подавляют активность всех клеток, участвующих в воспалительном процессе. По способности влиять на аллергию и аллергическое воспаление с ГКС не могут сравниться никакие другие препараты, используемые в лечении АР. Соответственно, снижение активности или полная ликвидация аллергического воспаления приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов АР. Один из основных симптомов заболевания – это хроническая заложенность носа. Лечение заложенности антигистаминными средствами, кромогликатами, антилейкотриеновыми препаратами по эффективности значительно уступает эффекту от использования тГКС (табл.). Кроме тГКС, на заложенность носа хорошо влияют деконгестанты. Однако эти симптоматические средства никак не влияют на аллергическое воспаление, а их применение более 7–10 дней, как правило, приводит к значительному снижению эффективности и развитию зависимости («медикаментозный ринит»). Этого лишены тГКС. Более того, у пациентов с АР и сформировавшейся зависимостью от сосудосуживающих средств главный способ разорвать этот порочный круг – это полный отказ от использования деконгестантов с параллельным длительным ежедневным приемом тГКС. В то же время деконгестанты могут быть использованы в случае полной блокады носового дыхания на короткий период за несколько минут до интраназального введения ГКС.

АР в большинстве случаев сопровождается глазными симптомами, а при поллинозе аллергический конъюнктивит сопровождает ринит практически в 100% случаев. Интраназальное введение ГКС, в отличие от других интраназальных средств, оказывает влияние и на симптомы конъюнктивита. Причем будесонид среди всех тГКС является наиболее эффективным средством [10].

Еще один вариант, при котором интраназальный будесонид или другие тГКС является препаратом выбора, – это образование и рост полипов околоносовых пазух на фоне АР, а также все другие случаи полипозного риносинусита. Высокая эффективность тГКС при ПРС во многом связана с тем, что, как правило, основные воспалительные клетки при любом ПРС (даже при отсутствии атопии) – это эозинофилы. А ГКС являются мощным фактором апоптоза эозинофилов. С этим же связано и еще одно показание для применения тГКС – неаллергический эозинофильный ринит («неаллергический ринит с эозинофильным синдромом», NARES). Такой ринит симптоматикой очень напоминает АР, в риноцитограмме обнаруживается тотальное преобладание эозинофилов, однако аллергию выявить не удастся. И в этом случае тГКС – основное средство медикаментозной терапии. Таким образом, тГКС являются препаратами выбора при АР, в т.ч. при поллинозе, ПРС (и тем более при их сочетании), а также при неаллергическом эозинофильном рините.

Побочные эффекты кортикостероидной терапии напрямую зависят от их системной биодоступности. Именно на пути снижения этого показателя шло совершенствование ГКС-терапии аллергического ринита. Современные тГКС обладают низкой биодоступностью и, соответственно, минимальными побочными эффектами. Будесонид, как препарат обладающий низкой биодоступностью, входит во все международные и российские согласительные документы по лечению АР. Биодоступность будесонида несколько выше, чем у мометазона, тем не менее он полностью соответствует требованиям безопасного применения. Его высокая эффективность и безопасность подтверждена как достаточно большим клиническим опытом применения в лечении АР у детей и взрослых, так и проведенными международными исследованиями. Анализ результатов всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных с 1966 по 2009 г. (всего – 84 исследования), включавших лечение АР кортикостероидами (флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, будесонид, дексаметазон, флунизолит, мометазона фуруат, триамцинолон, беклометазона дипропионат), позволил провести сравнительную оценку различных тГКС [10]. Оценивалась эффективность лечения (по носовым, глазным симптомам, общей оценке пациентами и врачами), оценивались побочные эффекты (местные и системные) и определялся терапевтический индекс (отношение эффективности лечения к побочным эффектам в баллах). Будесонид показал самый высокий балл по эффективности и средний по оценке побочных эффектов при общем выводе о безопасности всех топических стероидов.

Особенно ценны данные о длительном лечении будесонидом. Последствия такого длительного (в течение 5,5 года), непрерывного, интраназального применения будесонида в дозе 200–400 мкг/сут были изучены у 24 пациентов с круглогодичным аллергическим или неаллергическим ринитом [11]. Перед началом лечения, в процессе лечения и в конце наблюдаемого периода анализировались данные риноскопии, биохимического анализа крови, уровень кортизола, а также данные биопсии слизистой оболочки носа. Не было выявлено ни гистопатологических изменений слизистой оболочки, ни влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, ни отрицательной динамики в гемограмме.

Аналогичные результаты, подтверждающие низкую биодоступность будесонида, были получены у детей. В исследовании 78 детей в возрасте от 5 до 15 лет с круглогодичным ринитом получали интраназально будесонид 200 мкг 2 раза в день в течение 12 мес.; у 43 детей терапия была продолжена (400 мкг в сутки) еще на год. Не было выявлено никакого негативного влияния на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и рост, а также на уровень кортизола при длительном применении интраназального будесонида 256–400 мкг ежедневного (в течение 1–2 года) по сравнению с контролем. Из нежелательных явлений были отмечены местные реакции, характерные для всех назальных ГКС: чаще всего была отмечена сухость полости носа (у 30%) и кровоточивость (21%). При риноскопии также отмечалась сухость, но не

было выявлено никаких признаков атрофии слизистой оболочки, изъязвления или кандидоза [12]. Это убедительно показывает безопасность применения препарата у детей и подростков. Более того, будесонид, по данным FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США), среди тГКС обладает наилучшим рейтингом безопасности при беременности.

Если доза в 400 мкг/сут у детей показала свою безопасность, то еще одно исследование у детей 6–16 лет показало высокую эффективность будесонида в сравнительно низкой дозировке – 128 мкг 1 раз в день. Эффект был отмечен как в отношении симптомов ринита, так и в оценке качества жизни [13].

У больных хроническим риносинуситом также было подтверждено сочетание хорошей переносимости и высокой эффективности будесонида. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 167 пациентов с устойчивыми, независимо от приема антибиотиков, симптомами риносинусита получали 128 мкг 2 раза в день (256 мкг/сут) будесонида или плацебо в течение 4 мес. Все пациенты хорошо перенесли лечение. В конце лечения 43,1% пациентов, получавших будесонид, заявили о значительном или полном контроле над симптомами, в группе плацебо –

только 25,9% [14]. Все эти данные говорят о целесообразности применения будесонида в качестве патогенетически обоснованной и безопасной базисной терапии. В случае поллиноза препарат должен назначаться на весь период пыления причинно-значимого аллергена: при различных видах сенсибилизации этот период может быть от 1 до 3–4 мес. При аллергическом круглогодичном рините также показано длительное лечение. А для многих больных с рецидивирующим полипозным риносинуситом лечение топическими кортикостероидами может носить постоянный характер. В этой связи актуальной является проблема комплаентности – приверженности пациента к лечению АР и ПРС. Удобной является дозировка будесонида в препарате Будостер® – 100 мкг, содержащиеся в одной дозе, что позволяет уменьшить количество назначаемых доз или кратность приема. Такой подход позволяет повысить степень соблюдения пациентом предложенной схемы лечения. Особенно актуально это бывает в случае лечения детей и подростков. В таких случаях для получения терапевтической дозы 200 мкг/сут достаточно будет рекомендации «принимать Будостер® по 1 дозе в каждую половину носа 1 раз в сутки» либо при необходимости принимать 400 мкг, соответственно, 2 раза в сутки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*, 2008, 6: 3-14.
2. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России. *Педиатрия*, 2003, 4: 47-52.
3. Польшнер С.А., Козаренко Е.А., Шевцов Е.А. Целесообразность и место риносептопластики в комплексном лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Цитокины и воспаление*, 2012, 12(3): 130-132.
4. Шартанова Н.В., Царев С.В., Цыпкина А.А и др. Особенности аллергического статуса у спортсменов высших достижений. *Российский аллергологический журнал*, 2012, 1(1): 345-346.
5. Hopper JL, Jenkins MA, Carlin JB et al. Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the last generation: a matched parent-offspring study. *Aust J Public Health*, 1995, 19: 120-124.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA 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, 63: 8-160.
7. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*, 1993, 4: 483.
8. van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2000, 55(2): 116-134.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
10. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*, 2011, 49: 272-280.
11. Pipkorn U, Pukander J, Suonpää J et al. Long-term safety of budesonide nasal aerosol: a 5.5-year follow-up study. *Clin Allergy*, 1988, 18(3): 253-259.
12. Möller C, Ahlström H, Henricson K-A et al. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2003, 33(6): 816-22.
13. Fokkens WJ, Cserhádi E, Lopes Santos JM et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2002, 89(3): 279-284.
14. Lund VJ, Black JH, Szabó LZ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*, 2004, 42(2): 57-62.



Живи ВДОХНОВЕННО!

Высокая эффективность и безопасность¹⁻³ для взрослых и детей с 6 лет³

профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов

вазомоторный ринит

полипы носа

БУДОСТЕР®
будесонид 100 мкг/доза, 200 доз
спрей назальный дозированный

Реклама
ЛП-001115

ООО «Сентисс Рус»
 111033, г. Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21. Тел.: +7 495 229-76-63, факс: +7 495 229-76-64. www.sentsiss.ru

1. Курбачева О.М., Польшнер С.А. Аллергический ринит: вечная проблема и ее современное решение. Медицинский совет, 2015, № 3.
 2. Schafer T, Schnoor M, et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*, 2011; 49: 272-280.
 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Будостер®. Регистрационный номер ЛП-001115.
 Материал подготовлен для медицинских и фармацевтических работников.