

УДК 616-056.3:616.211-002-085

Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Возможности азеластина в лечении сезонного аллергического ринита в формате нового исследования МР4001

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, азеластин, флутиказона пропионат.

16–20 июня 2012 года в Женеве прошел очередной Конгресс ЕААСИ, в ходе которого было отмечено, что эпидемия аллергии на сегодняшний день и на ближайшие годы остается нерешенной медицинской проблемой.

Число аллергических заболеваний постоянно растет. К 2015 году от аллергии будет страдать каждый второй европеец. Клинические проявления аллергии становятся более тяжелыми, а частота анафилаксии выросла в 7 раз. При этом расходы на лечение аллергии в Европе оцениваются в 100 млрд евро в год.

Аллергические риниты (АР) занимают ведущее место среди аллергических заболеваний и являются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их широким распространением, влиянием на возникновение и течение бронхиальной астмы (БА), частыми обострениями и склонностью к осложнениям, таким как синусит, полипозный этмоидит, евстахеит, острый и хронический средний отит. Поэтому заниматься этой проблемой и владеть информацией по основным ее вопросам необходимо врачам различных специальностей — отоларингологам, пульмонологам, аллергологам и врачам общей практики. Отсутствие преемственности в обследовании больного врачами этих специальностей часто приводит к поздней диагностике АР и БА.

За последнее столетие распространенность АР выросла в десятки раз. Эпидемиологические исследования в популяции свидетельствуют о том, что в развитых странах АР страдает от 10 % до 30 % населения. Пик заболевания приходится на возрастной период от 15 до 44 лет. У 80 % больных симптомы АР возникают в возрасте до 25 лет. Однако при этом продолжает увеличиваться заболеваемость АР и БА среди пациентов пожилого возраста.

Таким образом, АР составляют в популяции 3–20 % в зависимости от региона исследования. В отдельных

профессиональных группах этот показатель может достигать 25 %. А у больных бронхиальной астмой АР диагностируется в 66–95 % случаев.

Клиническая картина АР также претерпела большие изменения. Так, наблюдается утяжеление течения симптомов заболевания. При этом стали преобладать смешанные формы ринита. У многих пациентов имеет место полисенсibilизация.

Общее направление эволюции АР сместилось в сторону фенотипов, устойчивых к терапии, что часто приводит к неконтролируемому течению заболевания.

АР оказывает негативное влияние фактически на все аспекты жизни пациентов. Опрос пациентов, проведенный в Европе, показал, что АР значительно влияет на качество жизни, в том числе сон и эмоциональное состояние больных. Так, до 52 % пациентов с АР не чувствуют себя отдохнувшими после сна, до 49 % — часто просыпаются ночью, до 32 % — тяжело засыпают. При этом АР оказывает значительное влияние на эмоциональное состояние больных — в 77 % случаев у пациентов с персистирующим течением заболевания и в 66 % случаев с интермиттирующим течением АР.

В период обострения АР риск возникновения осложнений и сопутствующих заболеваний увеличивается в 1,5–4,5 раза. Наиболее часто АР является фактором возникновения БА, может также сочетаться с экземой, пищевой аллергией и аллергией на укусы насекомых. У пациентов могут возникать мигрень и депрессия. Из осложнений АР наиболее часто встречаются средний отит, синусит, евстахеит.

Большое внимание на Конгрессе было уделено АР и влиянию его на астму. Было подчеркнуто, что в основе развития БА и АР лежат сходные механизмы. На ранней стадии аллергологического ответа ведущая роль принадлежит тучным клеткам и вырабатываемым ими биоактивным

веществам — гистамину, лейкотриенам, простагландинам, брадикинину, PAF. В результате их действия возникают такие симптомы АР, как зуд, чихание, ринорея, временная заложенность носа, а со стороны нижних дыхательных путей — появляется свистящее дыхание, кашель, мокрота. В поздней стадии аллергологического ответа ведущая роль принадлежит медиаторам аллергологического воспаления, в результате чего возникает хроническая заложенность носа, бронхиальные симптомы, формируется стойкая гиперреактивность бронхов.

На конгрессе EAACI отмечено, что три четверти астматиков страдают АР. У таких пациентов выше вероятность неконтролируемого течения астмы.

В исследованиях J. Clatworthy и D. Price (2009) при анализе опроса 4429 пациентов, получавших ингаляционные кортикостероиды в 83 медицинских учреждениях Великобритании, методом множественной логистической регрессии было доказано, что наличие ринита позволяет прогнозировать плохо контролируемую астму. Также было отмечено, что у пациентов с выраженным ринитом, у активных курильщиков, у курильщиков в прошлом, а также у пациентов с низкой приверженностью к лечению можно прогнозировать неконтролируемое течение астмы с достоверностью $p < 0,001$.

Новые результаты исследования, полученные при опросе с участием 1000 пациентов, показали, что большинству пациентов для контроля симптомов АР требуются несколько препаратов. При этом 2/3 пациентов исследования применяли ≥ 2 препаратов для лечения АР. Из них 70,5 % — с умеренным или тяжелым течением АР и 56,1 % — с легким. Необходимость более эффективного лечения была основной причиной приема дополнительного препарата как у пациентов с умеренным/тяжелым ринитом, так и у больных с легкой формой АР. Большинство пациентов использовали комбинированную терапию, пытаясь достичь более быстрого и полного устранения симптомов АР.

Согласно рекомендациям международной организации ARIA интраназальные кортикостероиды — наиболее эффективные препараты для лечения АР. Однако пациенты часто отказываются от их назначения. Поэтому взгляд многих исследователей в настоящее время направлен на поиск альтернативных препаратов, обладающих подобным клиническим действием и минимальным проявлением побочных эффектов. Изучается эффективность и переносимость как новых препаратов, так и уже существующих лекарственных средств.

Согласно рекомендациям международной организации ARIA для подтверждения эффективности лекарственных препаратов требуется проведение прямых сравнительных исследований.

До настоящего времени раскрыты далеко не все механизмы действия уже имеющихся в резерве врачей-клиницистов медикаментозных средств. Так, за последние несколько лет было доказано, что азеластин обладает уникальным фармакологическим действием, которое намного шире, чем действие антигистаминных препаратов. Он не только является антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов, но также регулирует транспорт ионов кальция, уменьшает

высвобождение и приток Ca^{2+} в клетку, снижает количество лейкотриенов и свободных радикалов кислорода, уменьшает количество молекул клеточной адгезии (ICAM-1) и эозинофилов, уменьшает уровень интерлейкина-4 и гликопротеина CD23, что обуславливает тройной механизм действия этого препарата. Таким образом, азеластин проявляет антигистаминное действие — как пероральные антигистаминные препараты, стабилизирует мембраны тучных клеток — как кромоны, обладает противовоспалительным действием — как назальные стероиды.

Проведенное американскими учеными прямое сравнительное исследование показало отсутствие преимуществ лечения флутиказоном по сравнению с азеластином у пациентов с умеренным/тяжелым сезонным АР.

Исследование MP4001 стало первым исследованием, проводящим непосредственное сравнение интраназального азеластина и интраназального флутиказона пропионата.

Целью исследования было прямое сравнение эффективности интраназального азеластина (АЗЕ) и флутиказона пропионата (ФП), применяемых по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2 раза в сутки в течение 14 дней у пациентов с умеренно/тяжелой формой сезонного аллергического ринита (САР), сенсibilизированных к пыльце Техасского горного кедра. В связи с этим исследование проводилось в период цветения Техасского горного кедра.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами приняли участие 610 пациентов с САР средней тяжести в возрасте ≥ 12 лет.

Сравнение эффективности АЗЕ и ФП проводили с использованием модели ANCOVA.

Для контроля четырех основных симптомов АР (ринорея, заложенность носа, зуд в носу, чихание) использовали общепринятую балльную систему — шкалу TNSS (Total nasal symptom score). По этой системе симптомы ринита оценивают с помощью 4-уровневой шкалы со значениями от 0 до 3, где 0 — отсутствие симптома, 1 — симптом слабо выраженный, 2 — умеренный, 3 — тяжелые проявления симптома. Симптомы оценивают ежедневно за каждые прошедшие 24 часа или каждые 12 часов, полученные данные записывают в дневник. Затем вычисляют среднее значение по шкале TNSS. Чем выше балл — тем менее контролируемы симптомы АР. Для получения более полного представления о эффективности лечения САР необходимо учитывать и глазные симптомы, которые практически всегда присутствуют при данной патологии. Общая оценка тяжести глазных симптомов TOSS (Total ocular symptom score) включает 3 симптома: зуд, покраснение глаз и слезотечение, которые также оцениваются с помощью 4-уровневой шкалы.

Поэтому конечной точкой исследования MP4001 был выбран первичный показатель эффективности — отклонение от исходного уровня $gTNSS$ утром + вечером. Симптомы оценивались дважды в день по 4-балльной шкале (0–3; суточный максимум = 24 балла).

К дополнительным параметрам эффективности отнесены:

- ретроспективная общая оценка тяжести глазных симптомов — $gTOSS$ (зуд и покраснение глаз, слезотечение; суточный максимум = 18);

• ретроспективная общая оценка 7 симптомов – rT7SS (rTNSS + rTOSS; суточный максимум rT7SS = 42), характеризующая общий риноконъюнктивальный симптомокомплекс при CAP.

Дополнительный анализ включал оценку времени достижения 50 % снижения в rTNSS по сравнению с исходным состоянием.

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, полу, расе, длительности течения CAP, общей оценке тяжести назальных и глазных симптомов, а также по качеству жизни, которая оценивалась по результатам опросника качества жизни при рините – RQLQ (табл. 1).

Таблица 1		
Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании		
Характеристика пациентов	ФП (n = 151)	АЗЕ (n = 152)
Возраст, лет	38,1 (14,2)	39,5 (14,1)
Пол, n (%)		
женщины	100 (66,2)	97 (63,8)
мужчины	51 (33,8)	55 (36,2)
Раса, n (%)		
европеоидная	130 (86,1)	135 (88,8)
Длительность CAP, лет	18,4 (11,5)	19,0 (12,9)
rTNSS	18,3 (3,5)	18,1 (3,7)
rTOSS	11,8 (4,3)	11,8 (4,2)
Общий балл RQLQ	3,8 (1,1)	3,8 (1,0)

При анализе динамики первичного параметра эффективности были получены данные, представленные на рисунке 1.

При оценке тяжести общих назальных симптомов (rTNSS) после 2-недельного лечения не было выявлено статистически значимой разницы между АЗЕ и ФП в снижении rTNSS от исходного уровня (разница: – 0,59; 95 % ДИ – 1,50, 0,32; p = 0,2014).

Подобная динамика наблюдалась и при анализе дополнительных параметров эффективности. Так, при оценке тяжести общих глазных симптомов (rTOSS) не было выявлено достоверных различий между АЗЕ и ФП в отношении снижения rTOSS (разница: 0,45; 95% ДИ – 0,30, 1,21; p = 0,2371) (рис. 2).

Анализ динамики общего симптомокомплекса риноконъюнктивита (rT7SS) значимых различий в rT7SS между АЗЕ и ФП также не выявил (разница: – 0,22; 95 % ДИ – 1,78, 1,34; p = 0,7820) (рис. 3).

При этом абсолютные ежедневные изменения rTNSS, rTOSS и rT7SS от исходного уровня в период лечения были сопоставимы для АЗЕ и ФП.

Сниженность балла rTNSS на 50 % наблюдалась у 37,4 % пациентов, получивших АЗЕ, и у 38,2 % пациентов, получивших ФП (рис. 4). Значимых различий между АЗЕ и ФП во времени достижения положительного ответа на лечение не было (p = 0,9505).

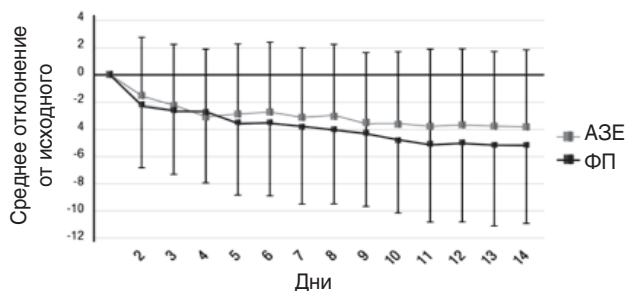


Рис. 1. Ретроспективная оценка тяжести общих назальных симптомов (rTNSS)

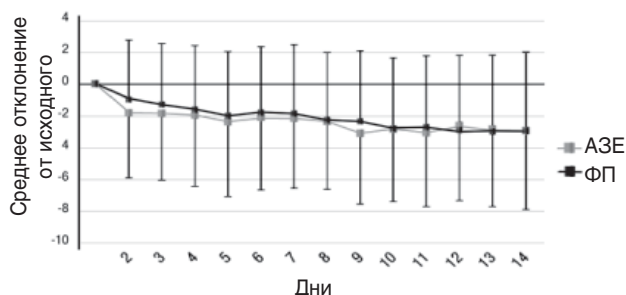


Рис. 2. Ретроспективная оценка тяжести общих глазных симптомов (rTOSS)

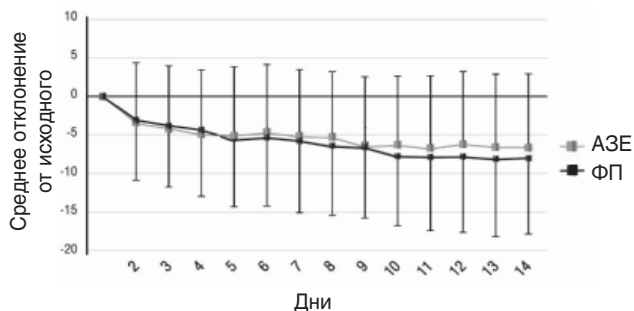


Рис. 3. Ретроспективная оценка тяжести семи симптомов (rT7SS)

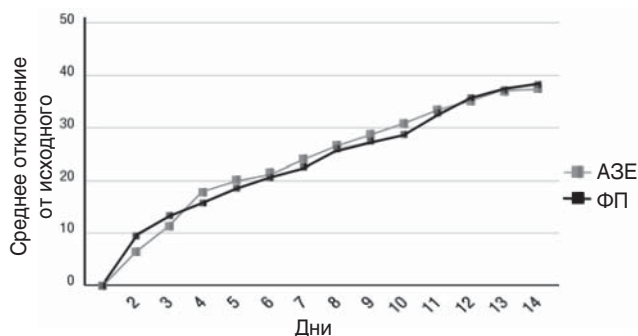


Рис. 4. Сравнительная оценка времени достижения 50 % снижения в rTNSS по сравнению с исходным состоянием

Таким образом, результаты рандомизированного двойного слепого исследования W. Carr и соавторов (2012), представленные в ходе Конгресса EAACI, показали, что эффективность АЗЕ в форме назального спрея сопоставима с таковой эндоназального кортикостероида ФП.

Существует еще ряд особенностей, которые позволили расширить спектр применения АЗЕ.

Известно, что 5–10 % общей популяции страдают вазомоторным ринитом (Banov et al., Annals of Allergy,

Asthma & Immunology, 2001). Однако существует не так много препаратов, которые применяются для лечения этой патологии. Азеластин за счет многогранных механизмов своего действия хорошо зарекомендовал себя при лечении вазомоторного ринита. Аллергодил — до настоящего времени единственное одобренное лекарственное средство для лечения вазомоторного ринита в ряде стран (США, Португалия, Нидерланды).

Известно, что около 20 % населения резистентны к лечению пероральными антигистаминными препаратами. Поэтому следующим преимуществом АЗЕ является то, что он эффективен у пациентов, которые резистентны к пероральным антигистаминным препаратам (Berger et al., 2003), что делает его более эффективным и предпочтительным при лечении как легких, так и более тяжелых форм АР (табл. 2).

Таблица 2 Сравнительная эффективность азеластина и пероральных антигистаминных средств		
Препарат	NNT*	Исследование
Цетиризин	8,9	Day et al., 1998
Фексофенадин	15,2	Wahn et al., 2003
Дезлоратадин	17,9	Berger & White, 2003
Лоратадин	34,5	Day et al., 1998
Среднее для класса	15,2	
Азеластин (1 раз в сутки)	6,3	LaForce et al., 2006
Азеластин (2 раза в сутки)	5,0	LaForce et al., 2006

Примечание: * — среднее число пациентов, которые должны получить препарат для предотвращения одного отрицательного исхода.

Таким образом, АЗЕ можно рассматривать как препарат выбора для лечения легкой и средней/тяжелой формы сезонного АР в силу следующих факторов:

- эффективность АЗЕ в форме назального спрея сопоставима с таковой эндоназального кортикостероида ФП;
- препарат эффективнее пероральных антигистаминных средств;
- АЗЕ эффективен даже у больных, не отвечающих на лечение антигистаминными препаратами.

Представленные на Конгрессе данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что азеластин может быть альтернативой эндоназальным кортикостероидам для пациентов, которые хотят более эффективного лечения, чем лечение пероральными антигистаминными препаратами, но не решаются на лечение эндоназальными кортикостероидами.

Данные результатов, полученные в исследовании МР4001, после завершения Конгресса ЕААСІ были направлены на рассмотрение в международную организацию АRIA. АRIA, безусловно, оценит позитивные и неожиданные результаты исследования назального спрея АЗЕ, которые свидетельствуют о том, что АЗЕ

может рассматриваться как альтернатива кортикостероидным препаратам при лечении пациентов с АР средней тяжести.

Результаты последнего исследования, сравнивающего эффективность азеластина и флутиказона, будут рассмотрены при ближайшем обновлении рекомендаций АRIA, поскольку в нем было проведено первое прямое сравнение азеластина с эндоназальным кортикостероидом.

Литература

1. *Double-blind, placebo-controlled study of Azelastine and Fluticasone in a single nasal spray device* [Text] / F. C. Hampe [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. — 2010. — Vol. 105(2). — P. 168-173.
2. *A novel intranasal therapy of Azelastine with Fluticasone for the treatment of Allergic Rhinitis* [Text] / W. Carr [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129(5). — P. 1282-1289.
3. *MP29-02 a novel intranasal therapy for the treatment of chronic rhinitis* [Text] / Price [et al.] // Safety data from a 12 month trial. — EAACI 2012.

МОЖЛИВОСТІ АЗЕЛАСТИНУ В ЛІКУВАННІ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ФОРМАТІ НОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МР4001

Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва

Резюме. МР4001 стало першим дослідженням, в якому проводилося безпосереднє порівняння інтраназального азеластину та інтраназального флутиказону пропіонату при лікуванні сезонного алергічного риніту (САР). Метою дослідження було пряме порівняння ефективності інтраназального азеластину і флутиказону пропіонату, які застосовувалися по 1 уприскуванню в кожну ніздрю 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнтів із САР. Дослідження проводили в період цвітіння Техаського гірського кедр. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з паралельними групами взяли участь 610 пацієнтів із САР середньої тяжкості у віці ≥ 12 років. Результати, отримані в дослідженні МР4001, свідчать про те, що ефективність азеластину у формі назального спрею порівняна з такою інтраназального кортикостероїда флутиказону пропіонату, що дозволяє розглядати азеластин як альтернативу кортикостероїдним препаратам при лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом середньої тяжкості. Результати даного дослідження, що порівнює ефективність азеластину та флутиказону, будуть розглянуті при найближчому поновленні рекомендацій АRIA, оскільки в ньому було проведено перше пряме порівняння азеластину з інтраназальним кортикостероїдом.

Ключові слова: сезонний алергічний риніт, азеластин, флутиказону пропіонат.

FEATURES AZELASTINE IN THE TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS IN THE FORMAT OF THE NEW MR4001 RESEARCH

L. A. Yashina, V. I. Ignatieva

Summary. MP4001 is the first research study which was carried out a direct comparison of intranasal azelastine and intranasal fluticasone propionate in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR). The aim of the study was to compare the effectiveness of intranasal azelastine and fluticasone propionate - 1 injection into each nostril 2 p / d, for 14 days in patients with SAR. The study was conducted during the flowering period of Texas mountain cedar. In a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study was attended 610 patients with moderate SAR aged ≥ 12 years. The results obtained in the study MR4001 suggest that the efficacy of azelastine nasal spray in the form comparable to that of intranasal corticosteroid fluticasone propionate, which can be considered as an alternative to azelastine corticosteroids in the treatment of patients with moderate AR. The results of this study comparing the effectiveness of azelastine and fluticasone, will be considered at the next update of recommendations ARIA, as it held its first direct comparison with azelastine nasal corticosteroid.

Key words: seasonal allergic rhinitis, azelastine, fluticasone propionate.

Алергодил®

Азеластин



► Потрійний механізм дії⁴

Алергодил

Антигістамінна дія

Усунення симптомів

Протизапальна дія

Лікування запалення верхніх дихальних шляхів

Мембраностабілізуюча дія

Профілактика симптомів

► Швидке настання ефекту

Вже через **12 хвилин**^{1,3,5}!



назальний спрей

Вже через **3 хвилини**^{2,3}!



краплі очні

мінімум **10-12 годин**^{2,4,5}
Ефективно діє

після місцевого застосування

► Тривала дія

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Алергодил® спреї назальний. 1 мл розчину містить азеластину гідрохлориду 1 мг.
Алергодил® краплі очні. 1 мл розчину містить азеластину гідрохлориду 0,05 мг.
Показання. Лікування сезонних алергічних ринітів (гарячки) і несезонних цілорічних алергічних ринітів, кон'юнктивітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Вагітність (особливо І триместр) і період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** **Алергодил® спреї назальний.** Алергодил® упорскувати по одній дозі (0,14 мг/0,14 мл) у кожну ніздрю 2 рази на добу, що відповідає добовій дозі азеластину 0,56 мг. При упорскуванні спрею назального необхідно тримати голову прямо. Алергодил застосовувати до зникнення симптомів; можливе тривале застосування, але не більше 6 місяців. **Алергодил® краплі очні.** Сезонний алергічний кон'юнктивіт. Зазвичай доза для дорослих і дітей віком старше 4 років становить по 1 краплі у кожне око вранці і ввечері, при необхідності частоту застосування збільшують до 4 разів щодобово. У випадку передбачуваної дії алергену препарат застосовують з профілактичною метою до контакту з алергеном. **Несезонний алергічний кон'юнктивіт.** Зазвичай доза для дорослих і дітей віком старше 12 років становить по 1 краплі у кожне око вранці і ввечері, при необхідності частоту застосування збільшують до 4 разів щодобово. Тривалість курсу лікування не має перевищувати 6 тижнів. **Побічні реакції.** Може виникнути легке подразнення ока, можлива поява гірого присмаку уроті. У поодиноких випадках можливе виникнення алергічних реакцій. **Категорія відпуску.** Алергодил спреї назальний: без рецепту. Алергодил краплі очні: за рецептом.

Виробник: «ТубілюксФармаС.п.А», Італія та «МЕДА МеньюфекчерінгГмбХ» Р.П. UA/4072/01/01 від 07.06.2011, Р.П. UA/4072/02/01 від 05.05.2011

Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату.

МЕДАФармасьютікалЗСвітселендГмбХ
Представництво в Україні і країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, пов. 6
Тел.: +380 44 482 1551, факс: +380 44 482 1599
www.meda.ua

МЕДА

1. Horak F., Zieglermayr U.P., Zieglermayr 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.
2. Friedlaender M., Hv Harris J., LaVallee N. et al. (2000) Evaluation of the onset and duration of effect of azelastine eye drops (0.05%) versus placebo in patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model. Ophthalmology, 107(12): 2152-2157.
3. Baumgarten C.R., Petzold U., Dokic D. et al. (1994) Modification of allergen-induced symptoms and mediator release by intranasal azelastine. J. Pharmacol. Ther., 3: 43-51.
4. Greiff L., Andersson M., Svensson C., Persson C.G. (1997) Topical azelastine has a 12-hour duration of action as assessed by histamine challenge-induced exudation of alpha 2-macroglobulin into human nasal airways. Clin. Exp. Allergy, 27(4): 438-444.
5. Horak F., Zieglermayr U.P. (2009) Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis. Expert Rev. Clin. Immunol., 5(6): 659-669.

ТРЕКСИЛ НЕО



1 таблетка содержит дезлоратадина **5 мг**

- Антагонист гистамина длительного действия.
 - Без седативного действия, с селективной активностью антагониста периферических рецепторов H1.
 - Для быстрого устранения симптомов аллергических ринитов, таких как чихание, выделения из носа, зуд, отек и заложенность носа, а также зуд и покраснение глаз, слезотечение, зуд неба и кашель.
 - Для устранения симптомов, связанных с крапивницей, таких как зуд и высыпания.
-
- Определяется в плазме через 30 мин. после приема.
 - Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 3 часа.
 - Период полувыведения составляет в среднем 27 часов.
 - Связывается с белками плазмы 83-87 %.
-
- Удобный прием – по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в сутки (взрослые и дети старше 12 лет).
 - Можно принимать независимо от приема пищи.
 - Не усиливает такие эффекты алкоголя, как нарушение психомоторной функции и сонливость.
-
- Влияния дезлоратадина на управление автомобилем или работу со сложными техническими устройствами не отмечалось.

Информация предназначена
для врачей и фармацевтов

RANBAXY
Trusted medicines. Healthier lives