Комбинированная терапия аллергического ринита: поиск оптимального решения

О.М. Курбачева, И.И. Исакова

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Основными задачами в лечении аллергического ринита (АР) являются: достижение и поддержание контроля заболевания, устранение симптомов, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. Очень важны образовательные программы, элиминационные мероприятия, проведение аллерген-специфической иммунотерапии и фармакотерапии.

В основе АР лежит аллергическое воспаление, в котором участвуют многочисленные клетки и медиаторы, и поскольку ключевая роль в развитии клинических симптомов АР принадлежит гистамину и цистеиниловым лейкотриенам, это обуславливает широкое использование антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении данной патологии. Препарат левоцетиризин является эффективным представителем последнего поколения H_1 -блокаторов, монтелукаст — основной представитель класса антилейкотриеновых препаратов, а использование комбинации этих средств может быть стратегией выбора в комплексном лечении больных, страдающих АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминная терапия, блокаторы H_1 -рецепторов, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, левоцетиризин, монтелукаст, Монтлелзир.

Для цитирования: Курбачева О.М., Исакова И.И. Комбинированная терапия аллергического ринита: поиск оптимального решения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):62–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-62-65.

Combination treatment for allergic rhinitis: optimum solution

O.M. Kurbacheva, I.I. Isakova

NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The major goals of the treatment of allergic rhinitis (AR) are to establish and maintain disease control, to relief symptoms, to reduce the risk of complications, and to improve the quality of life. AR treatment requires complex approach. Disease course, symptom severity, individual social and psychological patient's characteristics, and comorbidities should be considered. Patient education programs, elimination measures, allergen-specific immunotherapy, and pharmacotherapy are important as well.

Since AR is mediated by allergic inflammation which involves numerous cells and mediators, the key role of histamine and cysteinyl leukotrienes in the development of AR clinical symptoms is well established. As a result, antihistamine drugs and leukotriene receptor antagonists are widely used to treat AR. Levocetirizine is a second-generation H_1 blocker while montelukast is an antileukotriene. Combination of these drugs is the first-line treatment strategy for AR.

Keywords: allergic rhinitis, antihistamine therapy, H_1 blockers, antileukotriene receptor antagonists, levocetirizine, montelukast, Montlesir.

For citation: Kurbacheva O.M., Isakova I.I. Combination treatment for allergic rhinitis: optimum solution. Russian Medical Review. 2020;4(1):62–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-62-65.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллергический ринит (АР) — заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа (развивающееся под действием аллергенов), характеризующееся ежедневно проявляющимися хотя бы двумя из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа (ринорея), чиханье, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, и безусловно является глобальной медико-социальной проблемой. Распространенность АР составляет от 10 до 40%

населения, и с каждым годом число пациентов, страдающих данным заболеванием, растет. По данным эпидемиологических исследований, в разных регионах России АР болеют 13,9–35% населения, в Англии — 16%, в Дании — 19%, в Германии — 17%. Увеличение распространенности АР связано с такими факторами, как изменение образа жизни и питания [1, 2].

Хотя АР не относится к числу тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний, тем не менее его медико-социальное значение обусловлено высокой распространенностью среди детей, подростков и взрослых, в особенности в сочетании с острым и хроническим синуситом, отитом,

БА. Минимальная персистенция аллергического воспаления слизистой носа приводит к более частым вирусным и простудным заболеваниям, что, в свою очередь, способствует увеличению числа больных, требующих длительного и интенсивного лечения, в т. ч. в условиях стационара [1, 2].

АР, несомненно, снижает качество жизни пациентов и мотивирует их обращаться за помощью к врачам всех специальностей. Все специалисты должны знать, что для постановки правильного диагноза АР и назначения адекватной терапии необходимо проведение аллергологического обследования для выявления причинно-значимого аллергена. Причиной АР в подавляющем большинстве случаев служат бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены, споры низших грибов, частицы насекомых, попадающие в организм ингаляционным путем. К сожалению, приходится констатировать существенную гиподиагностику АР в современном обществе, пациенты длительное время лечатся симптоматически, без установленного правильного диагноза, лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года от начала заболевания [3].

По рекомендации экспертов ВОЗ пациенты с персистирующим АР должны быть обследованы на наличие БА. Основными задачами в лечении АР являются: достижение и поддержание контроля заболевания, устранение симптомов, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. Очень важны образовательные программы, элиминационные мероприятия, проведение аллерген-специфической иммунотерапии и фармакотерапии. Для адекватной фармакотерапии АР в настоящее время используют антигистаминные препараты (АГП) — обратные агонисты H_1 -гистаминовых рецепторов, топические глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов; редко, в крайне тяжелых случаях, назначают системные глюкокортикостероиды.

Антигистаминные препараты

Более 70 лет при АР применяются АГП. Патогенетическим обоснованием их использования является участие гистамина в аллергическом воспалении как основного медиатора, обладающего широким спектром биологической активности. Выделяют две группы АГП — первого и второго поколения. К АГП первого поколения относятся: гидроксизин, дифенгидрамин, хифенадин, клемастин, мебгидролин, прометазин, хлоропирамин. Они характеризуются низкой селективностью в отношении H_1 -рецепторов и невысокой продолжительностью действия (в течение 4–12 ч). Эти свойства обусловлены конкурентным и быстро обратимым связыванием с рецепторами и вынуждают использовать АГП первого поколения в более высоких дозах 3–4 р./сут для достижения клинического эффекта. К АГП второго поколения относятся акривастин, лоратадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин — высокоселективные препараты с продолжительностью действия 18–24 ч. Также к препаратам второго поколения относят активные метаболиты

известных молекул: дезлоратадин — метаболит лоратадина и рупатадина, левоцетиризин — активный изомер цетиризина и фексофенадин — метаболит терфенадина. Преимуществом активных метаболитов является не только высокая селективность, но и отсутствие седативного и кардиотоксического действия. АГП второго поколения неконкурентно связываются с H_1 -рецепторами, образуя комплекс «лиганд — рецептор», который медленно диссоциирует, что обуславливает длительный период полувыведения препарата, позволяя использовать его 1 р./сут. Одним из эффективных и безопасных АГП второго поколения является левоцетиризин.

Левоцетиризин относится к высокоселективным и сильнодействующим АГП, быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–1,0 ч после приема. В отличие от большинства АГП первого и второго поколения левоцетиризин показывает системную биодоступность при пероральном приеме более 77%, что свидетельствует о том, что препарат почти полностью попадает в системный кровоток. Левоцетиризин не подвергается метаболизму в печени и не взаимодействует с цитохромом P450, поэтому у него нет конкурентного лекарственного взаимодействия. Это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с патологией печени. Способность связываться и продолжительность связи с H_1 -рецептором у левоцетиризина в 2 раза превышает аффинность цетиризина и приблизительно в 30 раз — аффинность декстроцетиризина [4]. В организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества. Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к H_1 -рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре, таким как H_2 -, H_3 -, α - и β -адренорецепторы, 5-HT_{1A} и 5-HT₂, дофамин D₂, аденозин A₁ и мускариновые рецепторы. Благодаря этому препарат практически не обладает антихолинергической и антисеротониновой активностью [5]. Перечисленные параметры свидетельствуют об оптимальном фармакокинетическом профиле левоцетиризина и обуславливают его высокую клиническую эффективность и высокий уровень безопасности. Проведено множество клинических исследований, доказывающих клиническую эффективность и безопасность антигистаминных препаратов, где было отмечено выраженное позитивное влияние на тяжесть течения АР и качество жизни пациентов. В ходе исследования XPERT (Xyzal PErsistent Rhinitis Trial) было установлено, что левоцетиризин обладает высокой эффективностью и снижает стоимость длительного лечения. Также при сочетании АР с БА число приступов удушья в группе больных, получавших левоцетиризин, достоверно снижалось [6].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов

Для лечения АР может быть использован также монтелукаст — представитель группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов, высокоэффективный лекарственный препарат, который значительно улучшает показатели воспаления. Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию его в плазме. У взрослых при приеме натошак монте-

лукаста в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 мг, максимальная концентрация в крови достигается через 3 ч. Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 64%.

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP (3A4 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6 [7].

Так как монтелукаст эффективен при заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей, то он может быть особенно полезным для пациентов, страдающих АР в сочетании с БА. По данным ретроспективного исследования, проведенного Borderias et al., пациентам, страдающим БА в сочетании с АР, дополнительно к ранее назначенной базисной терапии был добавлен монтелукаст. По результатам проведенной работы подтверждена высокая эффективность этой терапевтической стратегии в виде лучшего контроля над клиническими проявлениями как БА, так и АР [8].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза заболевания, нельзя не принимать во внимание такую важную составляющую лечебного процесса, как приверженность лечению (комплаентность), т. е. правильное выполнение больным всех рекомендаций врача по лекарственному лечению, нелекарственным процедурам, изменению образа жизни и т. д. Ранее считалось, что каждый пациент активно выполняет назначения врача, что в большинстве случаев соответствовало действительности. Однако постепенно ситуация изменилась, и, по мнению ряда авторов, участились случаи несоблюдения больными полученных рекомендаций [9].

По оценке ВОЗ, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендации медицинских работников, что затрудняет лечение. Причины невыполнения рекомендаций различны: частичный или полный отказ от лечения, нерегулярный прием лекарств из-за наступающих побочных эффектов [9]. Существенно улучшить комплаентность возможно, если учитывать индивидуальные особенности пациента, оптимизировать прием препарата, снизить кратность при условии сохранения эффективности и использовать фиксированные комбинации.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Препарат Монтелезир относится к группе комбинированных противоаллергических средств, представляет собой комбинацию монтелукаста и левоцетиризина. Монтелукаст селективно ингибирует CysLT-рецепторы (расположены в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах и других противовоспалительных клетках) цистеиниловых лейкотриенов эпителия дыхательных путей. Монтелукаст снижает число эозинофилов в системном кровотоке и дыхательных путях [7]. Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций: уменьшает миграцию эозинофилов и сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов.

Действие препарата начинается очень быстро, через 12 мин после приема однократной дозы у 50% пациентов, через 1 ч — у 95% и продолжается в течение 24 ч [7].

По результатам исследований зарубежных авторов оптимальным выбором для пациентов с АР и с сочетанием АР и БА являются комбинация двух препаратов или комбинированный препарат [10]. Для взрослых пациентов и детям старше 15 лет рекомендовано принимать по 1 таблетке внутрь, запивая водой, 1 р./сут независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения сезонного АР (интермиттирующее течение, проявление симптомов менее 4 дней в неделю или их общая продолжительность менее 4 нед.) зависит от длительности симптоматики; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. Лечение круглогодичного АР (персистирующее течение, проявление симптомов более 4 дней в неделю и их общая продолжительность более 4 нед.) может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов.

При возникновении нежелательных явлений, связанных с применением препарата, следует обратиться к врачу. Как правило, развитие лекарственных осложнений является поводом для пересмотра терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР остается актуальной проблемой из-за высокой распространенности, негативного влияния на качество жизни и частого сочетания с другими аллергическими заболеваниями, в т. ч. с БА. Современная диагностика и лечение АР являются важным направлением в практике врачей многих специальностей: терапевтов, аллергологов, оториноларингологов. Выявление аллергических факторов позволит диагностировать АР и выбрать адекватную профилактику и терапию, что существенно улучшит прогноз заболевания в целом.

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность левоцетиризина и монтелукаста в лечении пациентов, страдающих АР, что позволяет включать данные лекарственные средства в схемы терапии. Возможность использования комбинированных препаратов с однократным режимом дозирования помогает добиться высокой приверженности лечению, повысить сотрудничество врача и пациента.

Таким образом, препарат Монтелезир является перспективным лекарственным средством, существенно расширяющим возможности выбора врача и пациента в терапии АР.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

Acknowledgement

The publication is supported by Glenmark Impex LLC according to the internal policies and existing legislation.

Литература/References

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. [Allergology. Federal clinical guidelines. Ed. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. M.: Pharmarus Print Media; 2014 (in Russ.).]
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950–958. DOI: 10.2016/j.jaci.2017.03.050.
3. Sami A.M., Ahmed N., Ahmed S. The effect of novel combination therapy with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in allergic rhinitis. Otolaryngol. (Sunnyvale.) 2016;6:4. DOI: 10.4172/2161-119X.1000261.

4. Gillard M., van Der Perren C., Moguilevsky N. et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H₁-histamine receptors: contribution of Lys (191) and Thr (194). *Mol Pharmacol*. 2002;(61):391–399. DOI: 10.1124/mol.61.2.391.
5. Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;(18):399–411. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x.
6. Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;(114):838–844. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.070.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Монтелесир. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=. Дата обращения: 03.02.2020. [Instructions for the medical use of the drug Montlesir. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=. Access date: 03.02.2020 (in Russ.)].
8. Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add on montelukast therapy for 12 month: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin*. 2007;(23):721–730. DOI: 10.1185/030079906X167606.
9. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
10. Baççioğlu A., Yorgancıoğlu A., Cingi C., Çuhadaroğlu C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in treatment of allergic rhinitis and asthma comorbidity. *J Med Updates*. 2013;3(1):34–39. DOI:10.2399/jmu.2013001008.

Сведения об авторах:

Курбачева Оксана Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, ORCID iD 0000-0003-3250-0694;

Исакова Ирина Игоревна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения бронхиальной астмы, ORCID iD 0000-0003-4973-8930.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.

Контактная информация: Курбачева Оксана Михайловна, e-mail: kurbacheva@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.02.2020.

About the authors:

Oksana M. Kurbacheva — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Asthma, ORCID ID 0000-0003-3250-0694;

Irina I. Isakova — MD, PhD, allergist and immunologist of the Department of Asthma, ORCID iD 0000-0003-4973-8930.

NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.

Contact information: Oksana M. Kurbacheva, e-mail: kurbacheva@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 18.02.2020.