

С.В. РЯЗАНЦЕВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, А.А. КРИВОПАЛОВ<sup>1</sup>, к.м.н., Л.И. КРИВОПАЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

<sup>2</sup> Поликлиника Петербургского метрополитена

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Аллергический ринит является самым распространенным атопическим заболеванием, в патогенезе которого принимают участие различные клетки воспаления, и в частности лейкотриены. Мы бы хотели обратить внимание на новые возможности в лечении этого заболевания – применение антилейкотриеновых препаратов. Они блокируют эффекты лейкотриенов при аллергическом воспалении и могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

## Ключевые слова:

аллергический ринит  
лейкотриены  
антилейкотриеновые препараты  
монтелукаст

**А**ллергический ринит/риноконъюнктивит (АР) – IgE-обусловленное воспаление слизистой оболочки носа, возникающее после контакта с причинно-значимым аллергеном и проявляющееся ринореей, заложенностью носа, приступами чиханья, слезотечением и др. Эти симптомы возникают в течение по крайней мере двух дней подряд и сохраняются более 1 ч большую часть дней. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита: зудом глаз, слезотечением, ощущением песка в глазах. Надо отметить, что более 80% астматиков имеют симптомы ринита/риноконъюнктивита, а у 10–40% пациентов с ринитом развивается бронхиальная астма (БА) [9]. АР – это самое распространенное атопическое заболевание, поражающее от 20 до 40 млн человек в США ежегодно, включая 10–30% взрослых и более 40% детей [1, 4, 8].

Фармакотерапия АР включает системные и интраназальные антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикостероиды (ГКС), интраназальные кромоны, системные и интраназальные деконгестанты, интраназальные антихолинергические препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или антилейкотриеновые препараты. Традиционно выбор лечения зависит

**Аллергический ринит/риноконъюнктивит – IgE-обусловленное воспаление слизистой оболочки носа, возникающее после контакта с причинно-значимым аллергеном и проявляющееся ринореей, заложенностью носа, приступами чиханья, слезотечением и др.**

от тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая), варианта течения (интермиттирующий или персистирующий, сезонный или круглогодичный), сопутствующей патологии и предпочтений врача.

В настоящее время золотым стандартом в лечении АР являются топические (интраназальные) ГКС; они эффективно уменьшают выраженность зуда, ринореи, чиханья и заложенности носа. Препараты данной группы достаточно хорошо переносятся, хотя при длительном использовании некоторых из них появляются носовые кровотечения. Современные топические ГКС используются 1 раз в сутки и обладают минимальной системной абсорбцией.

**Фармакотерапия АР включает системные и интраназальные антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикостероиды, интраназальные кромоны, системные и интраназальные деконгестанты, интраназальные антихолинергические препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или антилейкотриеновые препараты**

В связи с выраженным противовоспалительным действием они более эффективны по сравнению с топическими кромоном и системными антигистаминными препаратами. Нет необходимости дополнительно назначать антигистаминные препараты, т. к. это не повышает клиническую эффективность. С целью повышения эффективности интраназальных ГКС необходимо очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов (например, растворами морской воды), а также использование увлажняющих средств (ирригационная терапия) [2, 7]. Для уменьшения кровоточивости возможно местное использование декспантенола.

Но, несмотря на высокую эффективность, безопасность и длительный опыт применения топических ГКС, в этой статье мы бы хотели обратить внимание на группу препаратов, занимающих свою нишу в терапии различных форм АР. Это антилейкотриеновые препараты. И для более полного понимания механизма действия антагонистов лейкотриеновых рецепторов напомним звенья патогенеза АР.

Как известно, аллергическая реакция развивается после попадания в организм аллергена. Существует 3 стадии аллергической реакции: *иммунологическая* (соединение аллергена с антителом или с сенсибилизирован-

**Таблица 1. Медиаторы симптомов при АР**

Симптомы заболеваний	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки
Чиханье	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Отек слизистой носа, повышенная проницаемость сосудов
Ринорея	Гистамин, лейкотриены	Гиперсекреция слизистых желез

ными лимфоцитами), *патохимическая* (выделение медиаторов из клеток) и *патофизиологическая*, или стадия клинических проявлений (повреждение медиаторами органов и тканей, что приводит к нарушению их функции) [3, 23].

Рассмотрим медиаторы, образующиеся при АР, возможные симптомы и функциональные нарушения в *таблице 1* [15].

Как мы видим в *таблице 1*, чрезвычайно важную роль в развитии симптомов АР играют лейкотриены (ЛТ) – липидные медиаторы аллергии. В настоящее время известно, что ЛТ играют одну из ключевых ролей в патогенезе различных (не только аллергических) заболеваний, включая БА, аллергический риноконъюнктивит, atopический дерматит, крапивницу, атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, рак и др. [14].

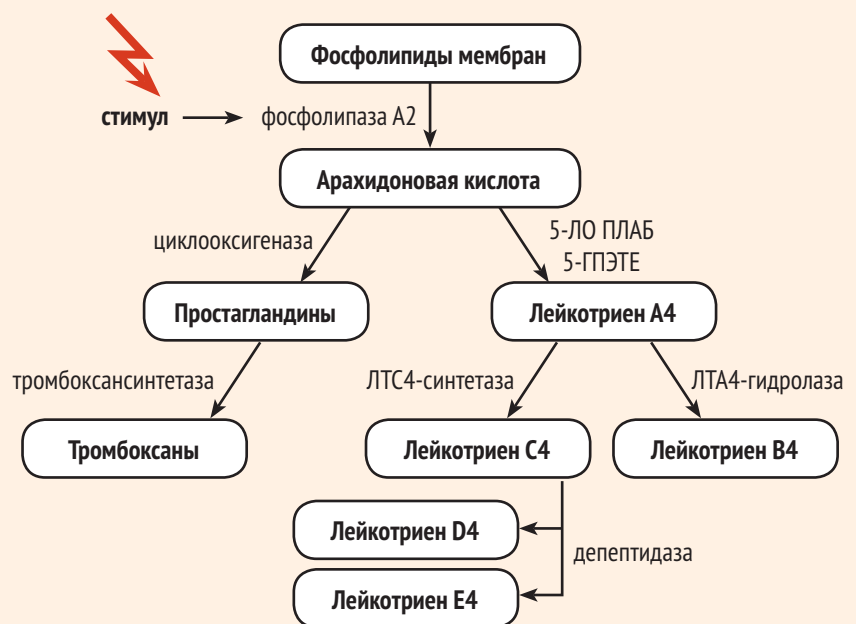
История открытия ЛТ переносит нас в 1938 г., когда W. Feldberg и С.Н. Kellaway [18] изучали влияние яда кобры на легкие морских свинок и обнаружили в перфузате легких вещество, способное вызывать медленное, стойкое сокращение гладких мышц. В 1940 г. С.Н. Kellaway и E.R. Trethewie [18] показали, что продолжительность этого сокращения отличается от продолжительности сокращения, вызываемого гистамином, и назвали новый медиатор медленно реагирующей субстанцией анафилаксии. В 1960 г. W. Brocklehurst [10] сообщил, что если фрагменты легкого, забранные у больного с БА, подвергнуть действию аллергена, то в них начинает высвобождаться медленно реагирующая субстанция анафилаксии. Данное наблюдение подтвердило, что это вещество – важный медиатор, ответственный за развитие симптомов БА после вдыхания аллергена у больных с аллергической формой заболевания,

т. к. этот медиатор вызывает более длительный бронхоспазм, чем другие бронхоконстрикторы, например гистамин. Эти исследования пробудили у ученых большой интерес к изучению химической структуры данного вещества, возможно участвующего в патогенезе БА. Строение медленно реагирующей субстанции анафилаксии было открыто в конце 70-х гг.; установлено, что она состоит из цистеиновых лейкотриенов С4, D4 и E4 [21].

Источником ЛТ является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов мембран под влиянием фермента фосфолипазы А2 в результате воздействия на клетки различных повреждающих агентов. Образование ЛТ происходит в процессе дальнейшего метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути с участием различных клеток воспаления (полиморфно-ядерных лейкоцитов, базофилов, тучных клеток, эозинофилов, макрофагов) [17, 24, 25].

ЛТ образуются при взаимодействии фермента 5-липоксигеназы (5-ЛО) и 5-липоксигеназа-активирующего белка (ПЛАБ) (*рис. 1*). В результате этого взаимодействия арахидоновая кислота (высвобождающаяся в ответ на различные стимулы) превращается в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТЕ), затем в лейкотриен А4 (ЛТА4), отличающийся крайней нестабильностью. В дальнейшем под действием ЛТА4 гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в лейкотриен В4 (ЛТВ4) или происходит его конъюгация с образованием лейкотриена С4 (ЛТС4). Дальнейшее превращение ЛТС4 в лейкотриен D4 (ЛТD4), а затем ЛТD4 в лейкотриен E4 (ЛТЕ4) катализируется широко распространенными в тканях и

**Рисунок 1. Метаболизм арахидоновой кислоты**



5-ЛО – 5-липоксигеназа; ПЛАБ – 5-липоксигеназа-активирующий белок; ЛТ – лейкотриен; 5-ГПЭТЕ – 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота

циркулирующими в крови ферментами, соответственно гамма-глутамилтранспептидазой и дипептидазой. ЛТС4, ЛТD4 и ЛТЕ4 называют цистеиниловыми лейкотриенами, т. к. в их состав входит цистеин. Цистеиниловые лейкотриены являются ключевыми медиаторами в патогенезе АР. ЛТВ4 играет менее важную роль. К основным биологическим эффектам ЛТВ4 относится влияние на хемотаксис и иммуномодуляция. Лейкотриены синтезируются в активированных эозинофилах, нейтрофилах, тучных клетках, моноцитах и макрофагах. В активированных эозинофилах и тучных клетках преимущественно образуется ЛТС4,

***Источником ЛТ является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов мембран под влиянием фермента фосфолипазы А2 в результате воздействия на клетки различных повреждающих агентов***

в то время как моноциты и макрофаги синтезируют как ЛТВ4, так и ЛТС4. Цистеиниловые лейкотриены ЛТС4, ЛТD4 и ЛТЕ4 вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы, в т. ч. аллергены, физическую нагрузку и Аспирин. ЛТА4 образуется и высвобождается многими клетками, и в дальнейшем он превращается при участии других клеток в ЛТВ4 и/или цистеиниловые лейкотриены. Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов из клеток воспаления, в т. ч. тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов [6, 20].

Основываясь на вышеизложенных данных, становится понятно, что подавить синтез ЛТ и уменьшить их физиологическое действие невозможно посредством применения ГКС и антигистаминных средств. Отсюда делаем вывод, что необходимы новые возможности в лечении АР – использование антилейкотриеновых препаратов.

В настоящее время их эффективность доказана и самым изученным из этой группы является препарат монтелукаст.

Для антагонистов лейкотриеновых рецепторов характерна хорошая переносимость, редкие побочные эффекты, умеренная эффективность при всех симптомах ринита, конъюнктивита и БА. Препараты данной группы эффективны как при сезонном, так и при круглогодичном АР.

Существует множество публикаций на тему применения монтелукаста при АР как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов. В 2007 J.A. Lagos и G.D. Marshall написали научный обзор «Монтелукаст в ведении аллергического ринита», где называют антилейкотриеновые препараты «уникальным классом лекарств», которые необходимо внедрять в терапию АР [19].

Эти препараты могут применяться у детей и взрослых. В ряде исследований доказана эффективность монтелукаста в отношении всех назальных и глазных симптомов [9, 13]. Доказано, что применение монтелукаста более эффективно, чем плацебо, равнозначно использованию

антигистаминных препаратов, но уступает по эффективности интраназальным ГКС для лечения сезонного АР [9, 11, 12, 16].

В качестве профилактики симптомов сезонного АР может применяться схема «монтелукаст + антигистаминный препарат 2-го поколения» за 6 нед. до сезона палинации, что уменьшает аллергическое воспаление в слизистой носа [20, 22]. Эта схема, по мнению некоторых авторов, сопоставима по клинической эффективности с применением топических ГКС [19].

Особенно интересно сочетание АР и БА, при котором монтелукаст действует и на назальные симптомы, и на симптомы бронхиальной обструкции, снижая потребность в препаратах скорой помощи [19].

В России зарегистрирован монтелукаст в дозировках 4 мг (дети от 2 до 5 лет), 5 мг (дети от 6 до 14 лет) и 10 мг (взрослые и дети старше 15 лет) для использования пациентами соответствующего возраста. Монтелукаст селективно блокирует лейкотриеновые рецепторы. Специфически ингибирует рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (ЛТС4, ЛТD4 и ЛТЕ4) – наиболее мощных медиаторов хронического персистирующего воспаления, поддерживающего гиперреактивность бронхов при БА и клинические проявления АР. Уменьшает выраженность спазма гладкой мускулатуры бронхиол и сосудов, отека, миграцию эозинофилов и макрофагов; уменьшает секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный транспорт. Высокоактивен при приеме внутрь. Бронхолитическое действие развивается в течение 2 ч после приема внутрь и может усилить бронходилатацию, вызванную  $\beta_2$ -адреномиметиками. Этот эффект сохраняется продолжительно.

При приеме внутрь быстро и достаточно полно всасывается. Биодоступность составляет 64–73% [19]. В крови на 99% связывается с белками. Метаболизируется в печени. Выводится главным образом с желчью. Период полувыведения монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2,7 до 5,5 ч.

***Для антагонистов лейкотриеновых рецепторов характерна хорошая переносимость, редкие побочные эффекты, умеренная эффективность при всех симптомах ринита, конъюнктивита и БА. Препараты данной группы эффективны как при сезонном, так и при круглогодичном АР***

Монтелукаст принимается внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения БА препарат следует использовать вечером. При лечении АР доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Пациенты, страдающие БА и АР, должны принимать одну таблетку монтелукаста один раз в сутки вечером. У взрослых в возрасте 15 лет и старше доза составляет одну таблетку, покрытую оболочкой, 10 мг/сут. Доза для детей в возрасте от 6 до 14 лет – одна жевательная таблетка 5 мг/сут. Подбора дозировки для этой возрастной группы не требуется. Дети в возрасте от 2 до 5

лет: разовая доза составляет одну жевательную таблетку 4 мг/сут. Подбора дозировки для этого возраста не требуется. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимо-

**Доказано, что применение монтелукаста более эффективно, чем плацебо, равнозначно использованию антигистаминных препаратов, но уступает по эффективности интраназальным ГКС для лечения сезонного АР**

сти от пола специального подбора дозы не требуется. Допускается назначение монтелукаста одновременно с другими видами лечения БА или АР. Продолжительность лечения: минимальный срок 2 мес., при необходимости прием препарата может быть продлен до 12 мес.

У детей с 2 лет при персистирующей БА легкого, среднетяжелого течения, АР использование таблетированной формы препарата является предпочтительным для базисной терапии больных астмой, т. к. большинство

пациентов неправильно используют дозированные ингаляторы с топическими стероидами. Кроме того, в педиатрической практике широко распространена стероидофобия среди родителей. За рубежом используется гранулированная форма монтелукаста по 4 мг для лечения БА у пациентов в возрасте 12–23 мес. и АР у детей в возрасте 6–23 мес. [19], что говорит о высокой безопасности монтелукаста.

Исходя из всего вышесказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение монтелукаста при АР в следующих случаях:

- при лечении интермиттирующего и легкого персистирующего АР;
- лечении интермиттирующего и легкого персистирующего АР при сочетании с БА;
- лечении среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР в комбинации с топическими ГКС при недостаточном контроле над симптомами заболевания монотерапией назальными стероидами или при выраженных побочных эффектах последних;
- для профилактики развития выраженных симптомов сезонного АР в период палинации причинно-значимых растений.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский И.В. Аллергический ринит у детей и подростков. В кн. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники. Минск: БелМАПО, 2007: 157–171.
2. Клинические рекомендации. Педиатрия. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005: 272.
3. Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и соавт. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и Е.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009: 121.
4. Иммунологические механизмы сублингвальной специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и астмой. Гайдук И.М. [и др.]. *Рос. оторинолар.*, 2011, 6: 28–31.
5. Попова Н.В. Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических показателей у пациентов с персистирующим и интермиттирующим аллергическими ринитами. *Рос. оторинолар.*, 2011, 6: 122–126.
6. Маругин И.В. Аллергический ринит у детей Ростовской области. *Рос. оторинолар.*, 2010, 1: 73–77.
7. Новик Г.А. Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний. *Лечащий врач*, 2014, 3.
8. Рязанцев С.В. Барьерная терапия – новое направление в лечении аллергического ринита. *Рос. оторинолар.*, 2014, 2: 148–153.
9. Шартанова Н.В. Аллергический ринит у спортсменов высших достижений в различных видах спорта. *Рос. оторинолар.*, 2012, 5: 126–131.
10. 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<sup>2</sup>LEN and AllerGen. *Allergy*, 2008, 63(86): 8–160.
11. Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol.*, 1960, 151: 416–35.
12. Bukstein DA. Role of leukotriene receptor antagonists (LTRAs) in seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2003, 91: 417–418.
13. Chervinsky P, Philip G, Malice MP et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, 92: 367–373.
14. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81: 478–518.
15. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol.*, 1938, 94: 187–91.
16. Graziano R, Illo CD, Conti P et al. Advances in Therapy with Antileukotriene Drugs. *Annals of Clinical and Laboratory Science.*, 2004, 34: 379–387.
17. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2006, 36: 689–703.
18. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2006, 31: 360–367.
19. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol.*, 1996, 98: 1–13.
20. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol.*, 1940, 30: 121–45.
21. Lagos JA, Marshall GD. Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007, 3: 327–332.
22. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105: 917–922.
23. Naclerio RM, Baroody FM, Togias AG. The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review. *Am Rev Respir Dis*. 1991, 143: 91–95.
24. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy*, 2002, 32: 1020–1028.
25. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, 1983, 220: 568–75.
26. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*, 1987, 237: 1171–1176.
27. Wenzel SE. Antileukotriene Therapy in Asthma. In *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th ed. Mosby, An Imprint of Elsevier., 2008: 1619–1629.