

М.Л. ДЕРБЕНЕВА¹, к.м.н., А.Л. ГУСЕВА², к.м.н.¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлена эпидемиология, патогенез и классификация аллергического ринита. Обсуждаются возможности нефармакологических и фармакологических методов лечения этого заболевания, а также эффективность различных групп лекарственных препаратов для купирования симптомов аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, топические кортикостероиды, флутиказона пропионат.

M.L. DERBENEVA¹, PhD in medicine, A.L. GUSEVA², PhD in medicine¹ Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

ALLERGIC RHINITIS: EFFICIENT THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

The article presents epidemiology, pathogenesis and classification of allergic rhinitis. The highlights of the article include non-pharmacological and pharmacological methods of treatment of this disease, and the efficacy of different groups of drugs for relief and management of allergic rhinitis symptoms.

Keywords: allergic rhinitis, topical corticosteroids, fluticasone propionate.

Аллергический ринит (АР) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся приступами чиханья, ринореи, заложенности носа, часто сопровождающееся зудом в глазах, носу, першением в горле. К частым проявлениям АР также относятся постназальный синдром, кашель, раздражительность и быстрая утомляемость [1]. По последним данным, в США АР страдают 10–30% всего населения [1], а в Канаде – около 25% [2]. Распространенность этого заболевания в мире значительно увеличилась в последние годы, а его частота в общей популяции, по данным некоторых экспертов, достигает 40% [3]. В настоящее время АР рассматривается как часть общего системного воспалительного процесса, включающего также такие заболевания, как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит. При заболевании АР снижается качество жизни вследствие его влияния на сон и повседневную жизнь, включая учебу, работу, общение [4]. Значительная распространенность этого заболевания и его влияние на качество жизни способствовали выделению АР как одного из важнейших хронических заболеваний дыхательных путей, финансово-экономические потери от которого на государственном уровне превышают потери от диабета, ишемической болезни сердца и астмы [5].

Патогенез АР заключается в иммунологически обусловленной, IgE-зависимой воспалительной реакции слизистой оболочки носа на вдыхаемые аллергены, преимущественно на пыльцу растений, плесневые грибы и перхоть животных [1]. Аллергическая реакция при этом состоит из 2 фаз: ранней и поздней. Попадание аллергенов на слизистую носа ведет к их перекрестному связыванию с аллергическими иммуноглобулинами класса Е на тучных клетках и последующему высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, простагландинов и лейкотриенов). Эти медиаторы запускают раннюю (острую) стадию аллергической реакции, развивающуюся в течение пары десят-

ков минут от начала воздействия аллергена. К клиническим симптомам ранней фазы относятся чиханье, зуд в носу, отек и заложенность носа, ринорея (прозрачное отделяемое из носа), зуд в глазах и слезотечение. Медиаторы воспаления привлекают в слизистую носа и активируют другие воспалительные клетки – эозинофилы, нейтрофилы и Т-лимфоциты, которые в свою очередь также высвобождают воспалительные медиаторы, запускающие позднюю стадию аллергического ответа [6]. Механизмы поздней фазы становятся основой хронического персистирующего воспаления слизистой носа, проявляющегося теми же симптомами, что и ранняя фаза, с доминированием заложенности носа вследствие выраженного отека слизистой оболочки. Симптомы поздней стадии проявляются через 6–12 ч после начального контакта с аллергеном и достигают максимума в период от 12 до 24 ч.

В настоящее время АР рассматривается как часть общего системного воспалительного процесса, включающего также такие заболевания, как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит

Характерный для АР феномен «прайм-фазы», который заключается в повышении специфической назальной реактивности слизистой, патогенетически связан именно с поздней фазой. Прайм-феномен заключается в том, что в последующем повторные воздействия даже меньших концентраций аллергена приводят к более выраженным клиническим симптомам. Вследствие такой повышенной чувствительности слизистой, которая может сохраняться в течение нескольких дней, нередко возникает перекрестная реактивность к другим аллергенам, и симптомы могут проявляться при отсутствии контакта с начальным аллергеном [7].

Классификация. Различают две формы АР: сезонный (интермиттирующий) и круглогодичный (персистирующий). При сезонном АР симптомы, как правило, ярко выражены и четко связаны с воздействием сезонных аллергенов, таких как пыльца деревьев, злаковых и сорных трав, споры грибов. Длительность «сезона» может различаться в зависимости от географического положения и климата местности, а также от спектра аллергенов, к которым у пациента имеется сенсibilизация. Симптомы при сезонном АР наблюдаются у пациента меньше 4 дней в неделю или на протяжении менее 4 нед. в году [3]. Круглогодичный ринит вызывают несезонные аллергены клещей домашней пыли, эпидермальные аллергены животных и птиц, плесневых грибов. При этой форме АР пациент отмечает наличие симптоматики в среднем в 75% всех дней в году, или же отмечается наличие симптоматики более 4 дней в неделю или больше 4 нед. подряд. При такой клинической картине АР нужно дифференцировать с синуситом, другими респираторными заболеваниями и ринитами [3, 8].

Классификация АР по частоте возникновения симптомов и их выраженности представлена в *таблице 1*.

Лечение. Предложено много способов лечения АР, среди которых есть как нефармакологические методы, так и различные варианты фармакотерапии. Цель лечения – уменьшить или элиминировать симптомы заболевания, а также предупредить последующие обострения и возможные осложнения. Эффективная и адекватно назначенная терапия должна сопровождаться минимальными побочными реакциями, а главное, дать возможность пациенту вести обычный образ жизни, неотягощенный симптомами АР.

Три основных подхода к лечению АР включают устранение контакта пациента с аллергеном, фармакотерапию и иммунотерапию.

Нефармакологические методы (устранение контакта с аллергеном) могут уменьшить или устранить симптоматику АР. Элиминация аллергена применима в тех случаях, когда аллергены выявлены либо самим пациентом, либо в ходе диагностики с использованием тест-систем. При этом сам пациент должен предпринимать активные действия для уменьшения или исключения контакта с выявленными аллергенами. Мотивация пациента к такой стратегии поведения должна проводиться, даже если назначается фармакотерапия, т. к. это позволяет сократить

необходимые для контроля над симптомами дозы принимаемых пациентом лекарств.

При назначении лекарственных средств при АР надо учитывать их эффективность, переносимость, стоимость и предпочтения пациента. В основном используется путь введения лекарств через рот или интраназально. Фармакотерапия должна быть ступенчатой, базироваться на особенностях течения и тяжести заболевания. Используются следующие основные группы лекарственных средств: антигистаминные препараты, кортикостероиды, деконгестанты, антагонисты лейкотриенов и М-холиноблокаторы. Иммунотерапия используется в тех случаях, если у пациента неэффективна фармакотерапия. Чаще всего назначаются интраназальные глюкокортикостероиды, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов и антагонисты лейкотриенов, т. к. эффективность этих препаратов была доказана в исследованиях как при сезонном, так и при круглогодичном АР [9–11].

К клиническим симптомам ранней фазы относятся чиханье, зуд в носу, отек и заложенность носа, ринорея (прозрачное отделяемое из носа), зуд в глазах и слезотечение. Механизмы поздней фазы становятся основой хронического персистирующего воспаления слизистой носа, проявляющегося теми же симптомами, что и ранняя фаза

При среднетяжелых и тяжелых формах АР в первую очередь назначаются интраназальные глюкокортикостероиды. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды местно воздействуют практически на все звенья патогенеза АР в слизистой полости носа, уменьшая высвобождение воспалительных медиаторов и цитокинов. Препараты эффективны как при постоянном использовании, так и при использовании от случая к случаю при возникновении симптомов АР. Наибольший контроль над симптомами достигается при регулярном использовании, т. к. терапевтический эффект в среднем наблюдается через 7–12 ч после первого применения и достигает максимума в течение 2 нед. [12]. Местные побочные эффекты в виде кровотечения и сухости носа регистрируются крайне редко и чаще всего связаны с неправильной техникой

Таблица 1. Классификация АР [1]

Форма АР по частоте возникновения симптомов	Сезонный (интермиттирующий) менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году	Круглогодичный (персистирующий) более 4 дней в неделю или более 4 нед. в году
Тяжесть АР	Легкий • нормальный сон • отсутствие влияния на повседневную активность • симптомы не мешают работе или учебе • отсутствие мучительных симптомов	Среднетяжелый/тяжелый (наличие хотя бы одного из следующих симптомов) • нарушение сна • нарушение повседневной активности • симптомы мешают работе или учебе • наличие мучительных симптомов

введения препарата [13]. Возникновение системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (подавление функции коры надпочечников, остеопения, офтальмологические нарушения и др.), которое беспокоит пациентов больше всего, практически не наблюдается при применении интраназальных форм из-за их крайне низкой биодоступности в отличие даже от ингаляционных и пероральных форм.

Эффективная и адекватно назначенная терапия должна сопровождаться минимальными побочными реакциями, а главное, дать возможность пациенту вести обычный образ жизни, неотягощенный симптомами АР

Примером топического глюкокортикостероида для лечения АР является Фликсоназе, представляющий собой назальный дозированный спрей, в состав которого входит флутиказона пропионат. Особенностью этого действующего вещества является высокая липофильность, благодаря которой препарат лучше проникает в ткани, обладает большим объемом распределения в них, а также возможностью создавать в тканях резервуар, из которого медленно высвобождается активное вещество, обуславливая значительно более длительный период полувыведения из организма [14, 15]. Противоаллергический эффект Фликсоназе замечен уже через 2–4 ч после первого применения. Терапевтический эффект проявляется не только уменьшением чиханья, зуда в носу, ринореи, заложенности носа и неприятных ощущений в области придаточных пазух, но и облегчением глазных проявлений АР. Уменьшение выраженности симптомов (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного применения спрея в дозе 200 мкг. Желательно вводить Фликсоназе в утренние часы. В течение первой недели применения рекомендована дозировка – 2 дозы (100 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки, используется у взрослых и детей старше 12 лет. Общая суточная доза 200 мкг. Со второй недели можно уменьшить дозировку до 1 впрыскивания (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в день. Максимально допустимая доза Фликсоназе в сутки – 200 мкг (не более 2 впрыскиваний в каждую ноздрю). Для пациентов преклонного возраста изменение дозировки препарата не требуется. В педиатрической практике используют препарат с 4 лет – по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки. Не следует превышать рекомендованной дозы (100 мкг/сут).

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов являются конкурентными или неконкурентными блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, блокируя воздействие гистамина на гладкую мускулатуру, значительно уменьшают проницаемость капилляров и раздражение чувствительных нервных окончаний, оказывая влияние в первую очередь на такие симптомы АР, как чиханье, зуд в носу и глазах, слезотечение. В меньшей степени антигистамины подавляют ринорею и уменьшают отек слизистой носа,

поэтому чаще всего требуется добавление в терапевтическую схему топических стероидов. Недостатком антигистаминных препаратов первого поколения является их способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать седативный эффект, а также сопутствующее антихолинергическое действие (нарушение зрения, сухость слизистых оболочек). У антигистаминных препаратов второго поколения антихолинергические эффекты и побочные воздействия на ЦНС практически отсутствуют. Значительным преимуществом антигистаминов второго поколения является быстрое развитие терапевтического эффекта в течение 1–2 ч и кратность приема 1 раз в день.

Пероральные и интраназальные деконгестанты вызывают вазоконстрикцию и тем самым уменьшают воспаление и отек в носу. Применение пероральных деконгестантов значительно ограничено из-за частых побочных эффектов в виде бессонницы, снижения аппетита, повышения артериального давления и тахикардии [16]. При интраназальном применении деконгестантов возможно развитие жжения и значительной сухости в носу, а также при применении больше 3 дней велик риск развития медикаментозного ринита. Несмотря на то что деконгестанты могут обеспечить быстрое уменьшение заложенности носа, они практически не влияют на остальные симптомы АР (чиханье, ринорею), а их применение ограничено несколькими днями из-за высокого риска развития побочных эффектов.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды местно воздействуют практически на все звенья патогенеза АР в слизистой полости носа, уменьшая высвобождение воспалительных медиаторов и цитокинов

M-холиноблокаторы в первую очередь уменьшают ринорею, мало влияя на другие симптомы. В связи с этим эта группа препаратов в основном используется как дополнение к уже назначенной терапии у тех пациентов, у которых ринорея плохо купируется антигистаминными препаратами или топическими стероидами. Чаще всего используется интраназальный путь введения для уменьшения абсорбции препарата и минимизации системных антихолинергических эффектов.

Применяемая при АР фармакотерапия направлена на купирование симптомов заболевания, в то время как специфическая иммунотерапия имеет потенциал в лечении от него. В долгосрочной перспективе иммунотерапия уменьшает выраженность симптомов АР и потребность в приеме лекарственных средств при обострении. В основном этот метод лечения используется при тяжелых формах АР и заключается в повторных подкожных инъекциях пациенту аллергенов. Лечение проводится под контролем врача, а пациент остается под наблюдением в течение 30–60 мин после инъекции. Альтернативой подкожному введению аллергенов является

Таблица 2. Основные принципы эффективной терапии АР [17]

Классификация АР	Принципы лечения
Сезонный, легкий	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды
Сезонный, среднетяжелый Сезонный, тяжелый Круглогодичный, легкий	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Антагонисты лейкотриенов Иммунотерапия
Круглогодичный, среднетяжелый	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Иммунотерапия Хирургическое лечение
Круглогодичный, тяжелый	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Пероральные глюкокортикостероиды Иммунотерапия Хирургическое лечение

сублингвальная антиген-специфическая иммунотерапия. Такая форма введения хорошо переносится пациентами, однако применение ее ограничено из-за отсутствия разработанных форм введения для большинства аллергенов.

Терапевтический эффект Фликсоназе проявляется не только уменьшением чиханья, зуда в носу, ринореи, заложенности носа и неприятных ощущений в области придаточных пазух, но и облегчением глазных проявлений АР

Антилейкотриеновые препараты применяются для купирования симптомов АР при нетяжелых его формах, особенно при сочетании с бронхиальной астмой. Лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа, а препараты, на них воздействующие, разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Для них характерна хорошая переносимость, редкие побочные эффекты, однако эффективность антилейкотриеновых препаратов умеренная, поэтому они чаще всего комбинируются с другими группами препаратов.

Основные принципы выбора терапии при различных формах АР в соответствии с международными согласительными документами представлены в *таблице 2*. 

ЛИТЕРАТУРА

- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC, Schuller D, Spector SL, Tilles SA; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008 Aug, 122(2 Suppl): S1-S4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2012 Jun 1, 8(1): 7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Members of the Workshops. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Allergy*, 2004 Apr, 59(4): 373-87. doi: 10.1111/j.1398-9995.2003.00468.x.
- Туровский А.В. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. *Медицинский совет*, 2016, 6: 44-50.
- Hay JW, Kaliner MA. Costs of second-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: US perspective. *Curr Med Res Opin*, 2009 Jun, 25(6): 1421-31. doi: 10.1185/03007990902875992.
- Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*, 2011 Jul, 242(1): 31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2010 Feb, 125(2 Suppl 2): S103-15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001 Jul, 108(1 Suppl): S2-8.
- Bruttman G, Charpin D, Germouty J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G. Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1989 Feb, 83(2 Pt 1): 411-6.
- Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, Tozzi CA, Dass SB, Reiss TF. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007 May-Jun, 28(3): 296-304.
- Banov CH, Woehler TR, LaForce CF, Pearlman DS, Blumenthal MN, Morgan WF, Frazer H, Southern DL, Gold B, Field E. Once daily intranasal fluticasone propionate is effective for perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*, 1994 Sep, 73(3): 240-6.
- Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003 Dec, 129(6): 739-50.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, Walker SM, Clark AT, Dixon TA, Jolles SR, Siddique N, Cullinan P, Howarth PH, Nasser SM, British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2008 Jan, 38(1): 19-42.
- Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung. Drug Res*, 1998, 48: 956-960.
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf*, 2000, 23(1): 11-33.
- Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014 Sep, 4(Suppl 2): S35-40. doi: 10.1002/alr.21381.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Nov, 130(5): 1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.