

# Топические глюкокортикостероиды

## В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

**А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, И.В. СМІРНОВ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Информация об авторах:

**Овчинников Андрей Юрьевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: [lorent1@yandex.ru](mailto:lorent1@yandex.ru)

**Мирошниченко Нина Александровна** – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: [mirnino@yandex.ru](mailto:mirnino@yandex.ru)

**Смирнов Игорь Викторович** – к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: [egorlor76@yandex.ru](mailto:egorlor76@yandex.ru)

### РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) – частое заболевание, поражающее людей вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. Как правило, аллерген проникает в организм через верхние дыхательные пути, входными воротами служит главным образом слизистая оболочка полости носа. По данным статистики, в последние годы частота круглогодичного АР (КАР) в экономически развитых странах приближается к 40–50%. При АР отмечается воспалительная инфильтрация слизистой оболочки полости носа различными клетками. В настоящее время АР характеризуется ранним началом, нередко непрерывно рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии. Изучение механизмов развития заболевания создает основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии. Поэтому целесообразно своевременное проведение консервативной терапии при помощи интраназального топического глюкокортикостероида. В статье показано значение эффективности интраназального спрея Фликсоназе при лечении АР. Данный препарат может быть рекомендован для лечения КАР. Исследования применения препарата показали многоцелевой механизм его действия. Фликсоназе значительно снижает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носовой полости и ингибирует действие местных медиаторов воспаления как при сезонных АР, так и при КАР. Для достижения лучшего результата препарат необходимо использовать при первых признаках начинающегося АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, Фликсоназе, противоаллергическая терапия, топические интраназальные глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Топические глюкокортикостероиды в лечении больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2019; 8: 94-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-94-97>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Topical glucocorticosteroids

## IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

**Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Nina A. MIROSHNICHENKO, Igor V. SMIRNOV**

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

### Author credentials:

**Ovchinnikov Andrey Yurievich** – Dr. of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: [lorent1@yandex.ru](mailto:lorent1@yandex.ru)

**Miroshnichenko Nina Alexandrovna** – Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: [mirnino@yandex.ru](mailto:mirnino@yandex.ru)

**Smirnov Igor Viktorovich** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: [egorlor76@yandex.ru](mailto:egorlor76@yandex.ru)

Allergic rhinitis (AR) is a common disease that affects people regardless of age, place of residence or social status. As a rule, the allergen enters the body through the upper respiratory tract, the entrance gate is mainly the nasal mucous membrane. According to statistics, in recent years the frequency of perennial AR (PAR) in economically developed countries has been approaching 40-50%. In AR, inflammatory infiltration of the nasal mucous membrane by various cells is observed. Nowadays, AR is characterized by early onset, often with continuous relapsing course and resistance to antiallergic therapy. The study of the mechanisms of disease development creates the basis for rational therapy, which involves the impact on a complex inflammatory response, not only on the symptoms of allergy. Therefore, timely conservative therapy with intranasal topical glucocorticosteroid is advisable. The article shows the importance of the effectiveness of Flixonase intranasal spray in the treatment of AR. This drug may be recommended for the treatment of PAR. Studies of the use of the drug have shown a multi-purpose mechanism of its action. Flixonase significantly reduces the number of inflammatory cells in the nasal mucous membrane and inhibits the action of local inflammatory mediators in both seasonal ARs and PARs. To achieve the best results, the drug should be used at the first signs of nascent AR.

**Keywords:** allergic rhinitis, Flixonase, antiallergic therapy, topical intranasal glucocorticosteroids

**For citing:** Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. Topical glucocorticosteroids in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 94-97. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-94-97>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**А**ллергический ринит (АР) – частое заболевание, поражающее людей вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. В настоящее время проблема круглогодичного аллергического ринита (КАР) является одной из актуальных, что связано с неуклонным ростом заболеваемости, нарастанием тяжести течения, появлением комбинированных форм, резистентностью к проводимой терапии. По данным статистики, в последние годы частота КАР в экономически развитых странах приближается к 40–50%. Исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что заболеваемость КАР возросла в 4–6 раз и пик ее приходится на молодой возраст – 18–30 лет [1].

КАР – это заболевание, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки полости носа. Проявляется ринореей, зудом в носу, чиханием, нарушением носового дыхания, а зачастую и обоняния. АР делится на две основные формы: сезонный, обусловленный сенсibilизацией к аллергенам пыльцы растений, и круглогодичный – обусловленный реакцией на бытовые аллергены. Также предполагается выделение легкого и среднетяжелого или тяжелого АР с учетом выраженности симптомов и степени ухудшения качества жизни [2].

Важным при лечении АР является идентификация аллергенов и, по возможности, уменьшение контакта с ними. Основными методами консервативной терапии являются устранение контакта с аллергеном и медикаментозная терапия [3].

Диагностика АР состоит из комплекса клинических и лабораторных методов исследования. Большое значение имеют тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, местные и общие методы обследования. В клинической практике широко распространены кожные пробы для определения вида аллергена. Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови по диагностической ценности сопоставимо с кожными пробами. При проведении

передней риноскопии (а по возможности и при использовании эндоскопа) определяют характерные изменения: отек слизистой оболочки полости носа; цвет слизистой оболочки – бледный или синюшный [4].

Антигистаминные препараты первого поколения (конкурентные антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов) имеют ряд недостатков. Основными нежелательными свойствами этой группы препаратов являются: кратковременность действия, седативный эффект, формирование тахифилаксии, что требует частой смены одного H<sub>1</sub>-блокатора на другой каждые 7–10 дней, а также атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы) [5].

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторов. Данные лекарственные средства являются неседативными или слабоседативными, не обладают антихолинергическим эффектом, не вызывают тахифилаксии, обладают длительным действием (1 таблетка в сутки). Современные H<sub>1</sub>-блокаторы эффективны в отношении купирования многих симптомов, таких как ринорея, чихание, зуд в носу и носоглотке, глазные симптомы. Антигистаминные средства второго поколения более предпочтительны, учитывая улучшенное соотношение эффективность/безопасность и фармакокинетику [6].

Местные (топические) антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) выпускают в виде назального спрея и глазных капель. Эти препараты рекомендуют при легких формах заболевания (назальные формы действуют на ринорею и чихание) и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита. Их преимущества: быстрое наступление эффекта (10–15 мин) и хорошая переносимость. Азеластин и левокабастин применяют 2 р/сут после туалета полости носа [7].

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны (кетотифен, недокромил натрия и др.) используются чаще для профилактики сезонного АР, а для лечения – только в

случае круглогодичных симптомов АР, поскольку не обладают достаточным купирующим действием на назальную обструкцию. Мембраностабилизирующий эффект этих препаратов развивается медленно (1–2 нед.), другой существенный недостаток – необходимость 4-разового применения (кромоны), что создает существенные неудобства для больных. Необходимо отметить, что кромоны практически полностью лишены побочных действий, это позволяет применять их у детей и беременных женщин [8].

Деконгестанты или сосудосуживающие препараты (эпинефрин, нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др.) представлены  $\alpha$ -адреномиметиками, используются в виде капель или спреев. Они эффективно и быстро восстанавливают носовое дыхание на короткое время. При кратких курсах применения (до 10 дней) они не вызывают изменений слизистой оболочки полости носа, но при более длительном применении возникает синдром рикошета: развитие стойкого отека, обильной ринореи, изменение морфологической структуры слизистой оболочки.

Топические глюкокортикостероиды (ГКС) (беклометазон, мометазон, флутиказон) являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР. Их высокая эффективность обусловлена выраженным противовоспалительным действием и эффективным влиянием на все этапы патогенеза АР. Они уменьшают количество тучных клеток и секрецию ими медиаторов аллергического воспаления, сокращают количество эозинофилов, Т-лимфоцитов, ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов, подавляют экспрессию молекул адгезии. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистых желез, чувствительности рецепторов слизистой оболочки носа и прекращению ринореи и чихания, подавлению специфической и неспецифической назальной гиперреактивности. Современные формы топических ГКС хорошо переносятся больными, они могут применяться без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой носа, а также имеют очень низкую биодоступность, что обуславливает их системную безопасность. Редкие побочные действия в виде сухости в носу, образования корочек или непродолжительных носовых кровотечений обратимы и обычно связаны с нарушением техники использования препарата [9].

Следует иметь в виду, что биодоступность интраназальных препаратов определяется не только их всасыванием через слизистую оболочку носа, но и абсорбцией проглатываемой части дозы (около половины от введенной). Поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном приеме является важной характеристикой интраназальных ГКС, которая в значительной степени определяет их терапевтический индекс, т. е. соотношение местной противовоспалительной активности и потенциала неблагоприятного системного действия. Помимо биодоступности интраназальные ГКС различаются липофильностью, определяющей объем их распределения в организме, сродством к рецепторам и силой действия. Препарат с высокой липофильностью, например флутиказон пропионат, лучше проникает в ткани и обладает

большим объемом распределения в них. Он может создавать в тканях резервуар, из которого медленно высвобождается активное вещество, что обуславливает его значительно более длительный конечный период полувыведения из организма [10].

В связи с многообразием факторов, влияющих на патогенез АР, а также с наличием побочных эффектов, противопоказаний и других ограничений на использование традиционных лекарственных препаратов можно говорить об отсутствии «золотого стандарта» в терапии этого заболевания. Например, в отношении назначения антигистаминных препаратов, кортикостероидов и орошения солевым раствором в настоящее время имеется недостаточное количество контролируемых клинических исследований [11]. Распространенным нежелательным эффектом антигистаминных препаратов, особенно первого поколения, служит выраженная сонливость (препараты второго поколения в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому реже вызывают данную реакцию). При смешанных формах АР антигистаминные средства неэффективны. Симптоматические эффективно устраняют заложенность носа, но не оказывают действия на чихание, зуд и ринорею, которые во многом определяют качество жизни больных АР. Местные сосудосуживающие средства не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита (заложенность носа в результате синдрома отмены, наступающая вследствие злоупотребления интраназальными  $\alpha$ -адренергическими противоотечными средствами), поэтому могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [12]. Указанные ограничения обуславливают интерес практикующих специалистов к лекарственным препаратам, обладающим комплексным воздействием, в т. ч. патогенетическим. Одним из подобных средств является препарат Фликсоназе, выпускаемый в виде спрея для интраназального применения.

Фликсоназе (флутиказон пропионат) – современное средство стероидной ингаляционной терапии, обеспечивает эффективное устранение и уменьшение основных симптомов АР, т. к. обладает высокой местной противовоспалительной активностью. Эффективность достигается применением препарата всего 1 р/сут. Многочисленные исследования показали, что у пациентов, получавших терапию препаратом Фликсоназе, количество нежелательных симптомов (головная боль, ощущение сухости и жжения в носовой полости, носовые кровотечения, приступы чихания, тошнота) не отличалось значительно от такового в контрольной группе пациентов, получавших плацебо [13]. Флутиказон пропионат не обладает повреждающим действием на эпителий слизистой оболочки носовых путей [14].

*Эффективность Фликсоназе в сравнении с другими методами лечения АР.* Флутиказон пропионат показал более высокую эффективность в контроле назальных симптомов сезонного АР, чем кромогликат натрия. Кратность приема кромогликата натрия составляет 4 р/сут по сравнению с 1 р/сут для Фликсоназе. У пациентов,

получающих флутиказона пропионат 200 мкг/сут, наблюдалось большее количество дней без симптомов, чем при лечении кромогликатом натрия [15].

Флутиказона пропионат также продемонстрировал большую эффективность в уменьшении и контроле симптомов АР, чем антигистаминные препараты. Антигистаминные препараты влияют только на симптомы ринита и не предотвращают прогрессирование заболевания, что особенно важно при возможности возникновения с бронхиальной астмы или в сочетании с ней [16, 17].

При сочетании бронхиальной астмы и АР комбинированное интраназальное и ингаляционное использование стероидов (Фликсоназе и Фликсотид) обеспечивает высокую эффективность и безопасность лечения прежде всего из-за снижения необходимой дозы обоих препаратов. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что Фликсоназе значительно снижает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носовой полости и ингибирует действие местных медиаторов воспаления как при сезонных АР, так и при КАР [18].

*Препарат применяют интраназально.* Взрослым и детям старше 12 лет для профилактики и лечения АР рекомендуемая доза – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 1 р/сут, лучше утром (общая доза 200 мкг/сут). После достижения контроля симптомов дозу можно уменьшить до 1 впрыскивания в каждую ноздрю 1 р/сут (100 мкг/сут).

В некоторых случаях – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 р/сут (общая доза 400 мкг/сут) в течение непродолжительного времени с целью достижения контроля над симптомами, после чего дозу можно умень-

шать. Максимальная суточная доза (общая доза 400 мкг/сут) – не более 4 впрыскиваний в каждый носовой ход. Пожилым пациентам: обычная доза для взрослых.

Детям в возрасте 4–12 лет для профилактики и лечения сезонного АР – по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждый носовой ход 1 р/сут. Максимальная суточная доза (общая доза 200 мкг/сут) – не более 2 впрыскиваний в каждый носовой ход.

Для достижения полного терапевтического эффекта важно регулярное применение препарата. Препарат может не дать немедленного терапевтического эффекта, максимальное облегчение наступает через 3–4 дня лечения.

Таким образом, опубликованные данные литературы убедительно демонстрируют высокую эффективность применения интраназальных топических стероидных препаратов в качестве средств базовой терапии АР совместно с антигистаминными препаратами, а также в монотерапии. Среди топических кортикостероидов выделяется препарат Фликсоназе, который обладает широким спектром зарегистрированных показаний, высокой эффективностью, крайне низкой биодоступностью, имеется многолетний опыт его широкого практического применения. Несмотря на это, существует необходимость повышения эффективности лечения пациентов с АР среднетяжелого и тяжелого течения, когда требуется быстрый контроль над симптомами заболевания. Учитывая результаты проведенных исследований и сопоставляя их с международными клиническими рекомендациями, можно рекомендовать применение препарата Фликсоназе в клинической практике у пациентов с АР.



Поступила/Received 12.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. *Rhinology*, 2007; Supplement 20.
- Крюков А.И., Гурбанов Ф.А. Патогенетическая терапия аллергического риносинусита на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2010;5(48):25–29. [Kriukov A.I., Gurbanov F.A. Pathogenetic therapy of allergic rhinosinusitis at the present stage. *Russian otorhinolaryngology. [Rossijskaya otorinolaringologiya.]* 2010;5(48):25–29.] (In Russ.)
- Лопатин А.С., Гамов В.П. Острый и хронический риносинусит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения: Учебное пособие для системы послевузовского проф. образования врачей. М.: МИА, 2011. 72 с. [Lopatin A.S., Gamov V.P. Acute and chronic rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics and principles of treatment: Manual for the system of postgraduate medical education. М.: МИА, 2011. 72 p.] (In Russ.)
- Гуров А.В. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ*. 2008;16(2):103–105. [Gurov A.V. Modern possibilities of the allergic rhinitis diagnostics and treatment. *RMJ [RMZh]*. 2008;16(2):103–105.] (In Russ.)
- Рязанцев С.В. Аллергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: Метод. рекомендации. СПб.: Полифорум Групп, 2017. 36 с. [Ryazantsev S.V. Allergic rhinitis - etiology, pathogenesis, peculiarities of pharmacotherapy: Methodological recommendations. St. Petersburg: Polyforum Group, 2017. 36 p.]
- Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Торшхоева Р.М. и др. Аллергический ринит. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2004;2–3. [Namazova L.S., Voznesenskaya N.I., Torshkoeva R.M., et al. Allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics [Allergologiya i immunologiya v pediatrii.]*. 2004;2–3.] (In Russ.)
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А. Современные антигистаминные препараты: на чем остановить выбор. *Дыхание. Пульмонология и аллергология*. 2012;2:28. [Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A. Modern antihistamines: what to choose. *Breathing. Pulmonology and allergology. [Dyhanie. Pul'monologiya i allergologiya.]* 2012;2:28.] (In Russ.)
- Molimard M., Diguat B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(4):399–411.
- Smith C.L., Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung. Drug Res*. 1998;48:956–960.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf*. 2000;23(1):11–33.
- Meltzer E.O. Nasal cellular changes following pharmacological intervention ICACIXVEAAC94.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C.C., Schuller D., Spector S.L., Tilles S.A. 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;122(2 suppl):S1–84.
- Ramirez-Jimenes F., Pavon-Romero G., Juarez Martinez L.L. et al. Allergic Rhinitis. *J All Ther*. 2012;S5(006):2–7.
- Johnson M. The pharmacology of fluticasone propionate. ICACIXVEAACI'94.
- Bousquet J. et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglicate aqueous nasal spray. *Allergy*. 1993;48:327–333.
- Gehanno P., Desfougeres J.K. Fluticasone propionate aqueous nasal spray once daily versus loratadine once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Resp J* 1993;6(suppl 17):605.
- Van Bavel J. Intranasal fluticasone propionate once daily is more effective than terfenadine twice daily in relieving symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:302.
- Sibbalol B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: Burr Mled Monograph on Epidemiology of Allergic Disease Bashe: S. Karger. 1993:61–79.