

Лечение аллергических ринитов: роль топических антигистаминных препаратов

М. Н. Снегоцкая¹, кандидат медицинских наук
Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор
И. А. Дронов, кандидат медицинских наук
М. Д. Шахназарова, кандидат медицинских наук
М. В. Пенкина

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрена терапия аллергического ринита путем элиминации аллергенов, назначения кромонов, топических кортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, деконгестантов, аллерген-специфической иммунотерапии и топических антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: аллергический ринит, медиаторы аллергической реакции, аллергены, IgE, кромоны, топические кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, деконгестанты, аллерген-специфическая иммунотерапия, антигистаминные препараты, левокабастин.

Abstract. Therapy of allergic rhinitis by elimination of allergens, destination Cromones, topical corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, decongestants, allergen-specific immunotherapy and topical antihistamines is reviewed.

Keywords: allergic rhinitis, mediators of allergic reaction, allergens, IgE, cromones, topical corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, decongestants, allergen-specific immunotherapy, antihistamines, levocabastin.

Аллергический ринит (АР) — заболевание слизистой оболочки полости носа, основой которого является аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимыми аллергенами. Хотя АР сам по себе и не является тяжелым заболеванием, он может изменять социальную жизнь пациентов, влиять на посещаемость и успеваемость в учебном заведении, работоспособность.

Эпидемиология АР

АР — заболевание, рост которого наблюдается ежегодно во всем мире. За последние 30 лет в течение каждого десятилетия заболеваемость в экономически развитых странах увеличивалась на 100% [1]. Рост частоты и выраженности аллергических заболеваний связан со многими факторами, среди которых на первом месте стоит ухудшение экологии. По данным Минздрава России от 13% до 35% населения нашей страны страдают аллергическими заболеваниями, среди которых АР занимает 60–70% [2, 3]. Особенно велика распространен-

ность АР в детской популяции, где она достигает по данным различных исследований от 10% до 28,7% [4]. Подъем заболеваемости происходит в раннем школьном возрасте, чаще болеют мальчики. Повышенный риск АР отмечается у детей с наследственной предрасположенностью к атопии: установлено, что вероятность возникновения АР возрастает до 70%, если оба родителя страдают атопическими заболеваниями [5]. Бронхиальная астма (БА) и АР часто являются сопутствующими заболеваниями. По данным Н. Milgrom, D. Y. Leung до 78% пациентов с БА страдают АР и 38% пациентов с АР больны БА [6].

Патогенез АР

АР — это IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа [5]. Сенсибилизация может быть обусловлена разнообразными аллергенами. В слизистой оболочке носа происходит связывание аллергена с аллерген-специфическими IgE-антителами, что запускает активацию тучных клеток. В ранней фазе аллергического ответа выделяются гистамин, триптаза, простагландин D₂, лейкотриены (В₄ и С₄), кинины, тромбоксан А₂ (циклооксигеназный путь), гидроксизэкозатетрае-

новые кислоты, липоксины (5-липооксигеназный путь) и фактор активации тромбоцитов [7]. Медиаторы аллергической реакции стимулируют нервные окончания парасимпатических нервов, несущих импульсы в центральную нервную систему, откуда они поступают к конъюнктиве глаз (назоокулярный рефлекс) [8]. Симптомы АР (вазодилатация, гиперемия, повышение проницаемости сосудов, отек, клеточная инфильтрация базофилами и тучными клетками) реализуются также эозинофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами. При обострении аллергического ринита активность ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки носа снижается более чем в 1,5 раза [9, 10].

Клиническая картина АР

Аллергическое воспаление слизистой носа проявляется ринореей, чиханием, зудом, заложенностью носа [11]. Интермиттирующий (сезонный) АР развивается чаще у детей в возрасте 4–6 лет, но может возникать и раньше. Симптомы появляются в период цветения растений, к которым пациент чувствителен. Могут возникать другие аллергические реакции: конъюнктивит, увеит,

¹ Контактная информация: snegmn@mail.ru

поражение желудочно-кишечного тракта и др. Клинические симптомы заболевания рецидивируют в период цветения определенных видов растений. Персистирующий (круглогодичный) АР характеризуется постоянной заложенностью носа, а также частым чиханием. Чаще аллергенами являются бытовые аллергены и споры плесневых грибов. Обострения круглогодичного АР связаны с воздействием неспецифических раздражающих факторов (остропахнувшие вещества, парфюмерия, дым и т. д.). У пациентов снижается обоняние, они жалуются на повышенную утомляемость, головную боль, частые носовые кровотечения, сухой кашель. При риноскопии наблюдается отек и бледность слизистой оболочки, слизистое отделяемое. Из-за постоянной заложенности носа может нарушаться сон. Дыхание через рот приводит к сухости слизистых оболочек и губ. Если заболевание развивается в раннем возрасте, могут сформироваться изменения лицевого скелета и неправильный прикус. Длительный отек слизистой оболочки способствует возникновению синуситов.

Классификация АР

1. По частоте проявлений АР бывает:
 - а) острый (эпизодический) АР — симптомы развиваются остро в результате контакта с аллергенами (продукты жизнедеятельности домашних или диких животных, клещей, домашней пыли);
 - б) персистирующий (круглогодичный) АР;
 - в) сезонный АР (поллиноз, пыльцевая аллергия) характеризуется ежегодной сезонностью симптомов (в период цветения конкретных растений). В средней полосе России отмечаются три пика поллиноза:
 - весенний (апрель-май, цветение кустов и деревьев);
 - летний (июнь-июль, цветение трав);
 - осенний (июль-октябрь, аллергия на пыльцу полыни, амброзии).
2. По длительности АР бывает:
 - а) интермиттирующий АР (симптомы наблюдаются < 4 дней в неделю или < 4 недель в году);
 - б) персистирующий (круглогодичный) АР: симптомы проявляются > 2 ч/день, > 4 дней в неделю и > 4 недель в году [5].

3. По степени тяжести (оценивается субъективно в зависимости от качества жизни): легкий, среднетяжелый и тяжелый.
4. В зависимости от наличия или отсутствия осложнений: неосложненный и осложненный (синусит, полипоз носа, дисфункция евстахиевой трубы, средний отит и др.).
5. В зависимости от вида аллергена: пыльцевой, грибковый, бытовой, пищевой, эпидермальный.

Диагностика АР

Диагноз АР устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза, клинических проявлений, эндоскопической картины и специфической аллергологической диагностики, направленной на выявление причинных аллергенов (определение IgE и цитологическое исследование отделяемого из носа, кожное тестирование). Необходимо обратить внимание на семейный анамнез. Назальный провокационный тест, активная передняя риноманометрия и акустическая ринометрия позволяют объективно оценить носовое дыхание. По рекомендации ВОЗ пациенты с персистирующим АР должны быть тщательно обследованы на наличие БА. Дифференциальную диагностику АР проводят с ОРЗ, полипами носа, анатомическими аномалиями, аденоидитами и другими заболеваниями.

Лечение АР

Элиминация аллергенов

Лечебные мероприятия должны быть, прежде всего, направлены на устранение этиологически значимых факторов. Рекомендуется ограничить пребывание на улице в период цветения растений, особенно в сухую, жаркую и ветреную погоду; в помещении использовать кондиционеры и воздушные фильтры; при возможности уезжать в другие климатические зоны в период цветения. Для устранения симптомов АР рекомендуется исключить из питания те группы продуктов, которые обладают перекрестными с пыльцой растений аллергенными свойствами.

Медикаментозная терапия

Кромоны

Кромоны (кромогликат натрия и недокромил натрия) обладают умеренным противовоспалительным действием на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и используются с целью профилактики аллергиче-

ских заболеваний носа, глаз и бронхов. Кромоны в целом имеют высокий профиль безопасности. Они уменьшают высвобождение медиаторов аллергического воспаления. Кратковременность их действия требует частого приема (до 4–6 раз в день), что значительно снижает комплаентность, рекомендуется их применять в начальных стадиях заболевания, а также при легких формах ринита [12].

Топические кортикостероиды

Топические кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием, наиболее эффективны при всех видах АР, уменьшают все симптомы, в частности, заложенность носа. Однако длительное их применение может приводить к нежелательным реакциям, прежде всего, к атрофии слизистой оболочки с возможными носовыми кровотечениями [13].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов эффективны при купировании симптомов АР. Также эти препараты широко применяют для лечения нетяжелых форм БА в сочетании с АР [14].

Деконгестанты

Деконгестанты (оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и др.) восстанавливают носовое дыхание. Сосудосуживающие препараты могут применяться только короткими курсами. Их использование свыше 3–5 дней может приводить к развитию «синдрома рикошета» и медикаментозного ринита.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)

АСИТ состоит во введении в возрастающих дозах в организм пациента аллергена, к которому у него имеется повышенная чувствительность, в результате чего происходит снижение образования специфических IgE.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты подразделяются на два поколения [15]. Препараты I-го поколения характеризуются неполным и обратимым связыванием с H₁-рецепторами, поэтому нередко необходим их повторный прием в течение суток. Антигистаминные препараты I-го поколения, помимо гистаминовых, блокируют и другие

Топические антигистаминные препараты для лечения АР [17]				
Наименование	Азеластина гидрохлорид (Аллергодил)	Левакабастин (Тизин® Алерджи)	Диметинден + Фенилэфрин (Виброцил)	Антазолин + Нафазолин (Санорин-Аналергин)
Форма выпуска	Спрей назальный дозированный		Гель назальный Капли назальные Спрей назальный	Капли назальные
Ключевые свойства	H ₁ -гистаминоблокатор		Диметинден — H ₁ -гистаминоблокатор. Фенилэфрин — α-адреномиметик	Антазолин — H ₁ -гистаминоблокатор. Нафазолин — α-адреномиметик
Противопоказания	–		В возрасте < 6 лет применяют только капли в нос. Атрофический ринит	Возраст < 16 лет. Повышение артериального давления, гипертиреоз, хронический атрофический ринит, сахарный диабет, тахикардия
	Возраст < 6 лет			
	Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.			
Особые указания	Возможно развитие усталости и слабости	С осторожностью применять пациентам с нарушением функции почек	Не применять > одной недели. Длительное (> двух недель) или чрезмерное применение препарата может вызвать тахифилаксию или «эффект рикошета» (медикаментозный ринит), развитие системного сосудосуживающего действия	Не применять > двух недель, т. к. может возникнуть тахифилаксия, атрофический ринит, возможно развитие отека слизистой оболочки полости носа с последующей ее атрофией (рекомендуется через 5–7 дней применения сделать перерыв)

рецепторы, в т. ч. М-холинергические и α-адренорецепторы, что приводит к уменьшению экзокринной секреции, повышению вязкости секретов; быстрому развитию тахифилаксии. Из-за высокой липофильности эти препараты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая сонливость, нарушение координации, вялость, головокружение. Препараты 2-го поколения, как правило, лишены недостатков препаратов 1-го поколения. Их особенностями являются:

- хорошая переносимость, высокий профиль безопасности и эффективность;
- менее выраженный седативный эффект (различен у разных препаратов этой группы), высокая селективность;
- более активное торможение развития воспалительного процесса;
- быстрое начало действия;
- пролонгированное действие (до 24 часов);
- редкое развитие тахифилаксии;
- торможение высвобождения медиаторов воспаления; уменьшение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) на эпителиальных клетках, влияние на цитокины.

Антигистаминные препараты местного действия используют в острой стадии АР. Поскольку препарат действует непосредственно в месте аллер-

гического воспаления, для него характерно быстрое начало лечебного действия — через 5–20 минут после применения. Топические антигистаминные средства обладают также некоторым противовоспалительным действием. Хотя этот эффект менее выражен, чем у топических кортикостероидов, но вероятность побочных эффектов ниже [16]. К H₁-гистаминоблокаторам для местного применения относятся азеластин, антазолин, демитенден и левокабастин (табл.).

В настоящее время в мире в лечении АР наиболее широко используются левокабастин и азеластин. Они назначаются в качестве монотерапии при легкой форме АР. При раннем назначении препараты способны предотвращать развитие сезонного АР. При среднетяжелых и тяжелых формах АР рекомендуется одновременный прием пероральных антигистаминных препаратов [18].

Антигистаминный препарат 2-го поколения левокабастин избирательно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, за счет чего снижается выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина. Он быстро устраняет симптомы АР. При однократном интраназальном введении препарата (50 мкг/доза) всасывается 30–40 мкг левокабастина. Период полувыведения составляет 35–40 ч. В многоцентровом рандоми-

зированном двойном слепом исследовании, включавшем 244 больных с АР, было показано, что левокабастин и азеластин обладают сравнимой эффективностью, однако скорость наступления эффекта была выше у левокабастина [19]. В экспериментальном исследовании, включавшем пациентов с АР в анамнезе, было показано, что интраназальное введение левокабастина за 5 минут до воздействия аллергена значительно снижает тяжесть аллергической реакции. При этом длительность защитного эффекта составляет не менее 24 ч [20]. Высокая клиническая эффективность и профиль безопасности левокабастина при АР были показаны в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [12, 16, 21–23]. В доказательных исследованиях установлено, что левокабастин в форме назального спрея превосходит по клинической эффективности кромогликат натрия в аналогичной форме [23]. Большой интерес представляют исследования, в которых левокабастин сравнивался с системным антигистаминным препаратом. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 207 пациентов с круглогодичным аллергическим риноконъюнктивитом, сравнивалась эффективность левокабастина (в виде назального спрея и глазных капель) и цетиризина (перорально). В целом терапевтиче-

ская эффективность в обеих группах была сравнимой, но отмечено, что эффект при использовании левокабастина наступал намного быстрее (через 5 минут). В частности, через 1 час после применения препарата облегчение симптомов АР отметили 76% пациентов, получавших левокабастин, и только 38% пациентов, получавших цетиризин [24]. Еще одно клиническое исследование включало 30 детей в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих круглогодичным АР. Основная группа получала цетиризин, контрольная группа — левокабастин в форме назального спрея. Клиническая эффективность препаратов была сопоставима, при этом в группе пациентов, получавших левокабастин, было отмечено меньше нежелательных явлений [25]. Согласно исследованию у взрослых пациентов с круглогодичным АР, после трех месяцев применения левокабастина наблюдалось значительное уменьшение симптомов, при этом не было зафиксировано нежелательных эффектов [26]. В отличие от интраназальных кортикостероидов левокабастин имеет высокий профиль безопасности [27, 28]. На российском рынке препарат левокабастин в виде назального спрея представлен продукцией под торговым наименованием Тизин® Алерджи. Во флаконах по 10 мл (100 доз) содержится левокабастина гидрохлорид в концентрации 0,54 мг/мл, в пересчете на левокабастин — 0,5 мг/мл. Противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность к любому из компонентов препарата и возраст до 6 лет. Применяют интраназально по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки после очищения носовых ходов перед использованием.

Частота АР растет с каждым годом. Имеется большой выбор лекарственных средств для лечения этой патологии. Все они направлены на разные звенья патогенеза АР. Левокабастин (Тизин® Алерджи) избирательно блокирует H1-гистаминовые рецепторы, за счет чего снижается выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина.

Т. к. левокабастин (Тизин® Алерджи) устраняет симптомы АР (чихание, зуд в полости носа, ринорея), улучшает носовое дыхание, действует патогенетически и обладает высоким уровнем безопасности, рекомендуется его использование при этом заболевании. ■

Литература

1. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic disease in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics // *Allergy*. 1996; 51: 232–237.
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Практ. рук-во под ред. Р. Петтерсона. Пер. с англ. М., 2000, с. 733.
3. Генне Н. А., Снегоцкая М. Н., Конопелько О. Ю. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей // *Лечащий Врач*. 2010. № 1. С. 20–26.
4. Генне Н. А., Озерская И. В., Малявина У. С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините // *Лечащий Врач*. 2011. № 9. С. 17–20.
5. Генне Н. А., Фарбер И. М., Старостина Л. С. и др. Подбор рациональных методов терапии острых инфекционных и персистирующих аллергических ринитов легкой и средней степени тяжести у детей // *Участковый педиатр*. 2010. № 4. С. 10–11.
6. Milgrom H., Leung D. Y. M. Allergic rhinitis. In: Kliegman R. M., Stanton B. F., St. Gemell J. W., Schor N. F., Behrman R. E, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 137.
7. Белоусов Ю. Б. Аллергия. Механизмы развития аллергических реакций. 2007 г.
8. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В. и др. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика // *Лечащий Врач*. 2013. № 5.
9. Лопатин А. С., Гуцин И. С., Емельянов А. В. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // *Consilium medicum*. 2001; прил.: 33–44.
10. Ревякина В. А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей // *Лечащий Врач*. 2001. № 3. С. 22–27.
11. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 604 с.
12. Hampel F. C. Jr., Martin B. G., Dolen J., Travers S., Karcher K., Holton D. Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis // *Am J Rhinol*. 1999, Jan-Feb; 13 (1): 55–62.
13. Lange B., Lukat K. F., Rettig K. et al. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasonefuroate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2005, Sep; 95 (3): 272–282.
14. Knorr B., Matz J., Bernstein J. A. et al. Montelukast for Chronic Asthma in 6 to 14 year old Children. A randomized, double-blind trial // *JAMA*, 1998, vol. 279, № 15, p. 1181–1186.
15. Генне Н. А., Колосова Н. Г. Направления немедикаментозного лечения ринитов у детей // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012. № 3. С. 71–74.
16. Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. DREAMS Study Group, Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis // *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 728–732. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinuitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl*. 2012. Vol. 23. 3. P. 1–298.
17. Боруцова Е. О. Антигистаминные средства: этапы развития // *Фармацевтический вестник*. 2005, № 17, 380.
18. Korsgren M., Andersson M., Borg O. et al. Clinical efficacy and pharmacokinetic profiles of intranasal and oral cetirizine in a repeated allergen challenge model of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2007, Apr; 98 (4): 316–321.
19. Okubo K., Uchida E., Nogami S. Levocabastine nasal spray significantly improves perennial allergic rhinitis: a single-blind placebo-controlled study // *Auris Nasus Larynx*. 2010, Aug; 37 (4): 436–442.
20. Corren J., Rachelefsky G., Spector S., Schanker H., Siegel S., Holton D., Karcher K., Travers S. Onset and duration of action of levocabastine nasal spray in atopic patients under nasal challenge conditions // *J Allergy Clin Immunol*. 1999, Apr; 103 (4): 574–580.
21. Bachert C., Wagenmann M., Vossen-Holzenkamp S. Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge // *Rhinology*. 1996, Sep; 34 (3): 140–143.
22. Dahl R., Pedersen B., Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Rhinology*. 1995, Sep; 33 (3): 121–125.
23. Schata M., Jorde W., Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1991, Apr; 87 (4): 873–878.
24. Drouin M. A., Yang W. H., Horak F. Faster onset of action with topical levocabastine than with oral cetirizine // *Mediators Inflamm*. 1995; 4 (7): S5–S10.
25. Arreguín Osuna L., García Caballero R., Montero Cortés M. T., Ortiz Aldana I. Levocabastine versus cetirizine for perennial allergic rhinitis in children // *Rev Alerg Mex*. 1998, May-Jun; 45 (3): 7–11.
26. Pacor M. L., Biasi D., Maleknia T., Carletto A., Lunardi C. Efficacy of levocabastine in perennial rhinitis // *Clin Ter*. 1996, Jun; 147 (6): 295–298.
27. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63, Suppl 86: 8–160.
28. Лопатин А. С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: Литтерра, 2013. 368 с.

Новинка

Тизин® и Визин® Алерджи против аллергии



ЭФФЕКТ ЧЕРЕЗ

5 МИНУТ

имеются противопоказания. необходимо ознакомиться с инструкцией по применению