

УДК: 616.248+616.211-002-085

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская, В. И. Игнатъева

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Комплексный подход к лечению аллергического ринита и бронхиальной астмы

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, лечение.

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) позиционируются как отдельные заболевания, диагностируются и лечатся по-разному, но результаты исследований, проведенных в последние десятилетия позволяют полагать, что заболевания верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП) — проявления единого воспалительного процесса (гипотеза «единого заболевания дыхательных путей» (united airway disease hypothesis)). ВДП и НДП объединяет не только общая функция (воздухообмен), они участвуют в регуляции большинства взаимодействий человека и окружающей его среды, важную роль в этих взаимодействиях играют приобретенные и врожденные характеристики иммунной системы.

Аллергический ринит — достаточно широко распространенное заболевание. Распространенность АР в общей популяции колеблется от 10 до 25 % [19]. В зависимости от сенсибилизации к какому-либо аллергену АР может быть сезонным (САР) (например, при цветении амброзии, других трав) или круглогодичным (КАР) (например, в ответ на аллергены клещей, перхоти или шерсти домашних животных и др.). По степени выраженности симптомов и их влияния на ежедневную жизнедеятельность АР разделяется на интермиттирующий и персистирующий (легкий, средней степени тяжести (умеренный) и тяжелый) [6, 8].

Клинически АР проявляется симптомами, вызванными наиболее часто IgE-зависимым воспалением в ответ на воздействие на слизистую оболочку носа провоцирующих аллергенов: ринорея, заложенность носа, зуд в носу, чихание, стекание содержимого носовой полости по задней стенке глотки, которые могут исчезать спонтанно или после лечения. Часто АР сопровождается аллергическим конъюнктивитом. Диагноз АР основывается на клинических

проявлениях и подтверждается положительными результатами кожных прик-тестов или выявлением в сыворотке крови специфических IgE-антител к аэро-аллергенам [22].

Распространенность БА в разных странах колеблется от 1 до 18 % [14]. Астма, согласно последнему определению GINA [14], — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Определяется на основании анамнеза респираторных симптомов — свистящего дыхания, затрудненного дыхания, скованности грудной клетки и/или кашля, которые могут вариировать с течением времени и по интенсивности; сопровождается вариабельной обструкцией дыхательных путей.

АР и БА тесно связаны между собой, и связь эта доказана крупными эпидемиологическими исследованиями. По данным Всемирной Организации Астмы (WAO) от 70 до 90 % пациентов с БА имеют АР (по результатам некоторых опросов симптомы ринита отмечали 98,9 % больных с аллергической астмой и 78,4 % — с неаллергической) [12]. У больных с тяжелой неконтролируемой БА часто сопутствующей патологией является тяжело протекающий риносинусит. На сегодня доказано, что риносинуситы без назальных полипов или эозинофильного воспаления являются непосредственным триггером БА, а риносинуситы с полипами и эозинофильным воспалением имеют общие с БА подлежащие механизмы [12]. У 40–50 % больных с АР диагностируется БА (по данным некоторых исследований, БА чаще встречается у больных с умеренными-тяжелыми персистирующими симптомами АР [5]). У 15–65 %, а по некоторым данным [12] у 80 % пациентов с АР встречается типичный функциональный маркер БА — гиперреактивность дыхательных путей (ГДП), и назальная функция тесно коррелирует с калибром бронхов и степенью

выраженности ГДП. В клинической практике нередки случаи, когда у пациентов с одним только АР определяются ухудшение показателей спирометрии и/или ГДП [2].

Длительные наблюдательные исследования показали, что АР часто предшествует БА. Так, по данным продолжительного (23 года) наблюдения, у больных с АР БА развивалась примерно в 3 раза чаще, чем у пациентов без АР, и отношение шансов развития ассоциации АР-БА после 7 лет наблюдения составило 7,1 (в контроле — 3,9) [12]. Результаты ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) показали, что КАР является независимым фактором риска развития БА даже при отсутствии маркеров атопии [12].

Дыхательные пути — единая морфофункциональная система. Они выстланы (вплоть до мелких бронхов) реснитчатым эпителием, содержит слизистые железы, а также сосуды и нервы. Структурная общность поддерживает гипотезу так называемого назобронхиального рефлекса как возможного патогенетического механизма, запускающего АР и БА. ВДП являются физиологическим фильтром, резонатором, нагревателем и увлажнителем воздуха, и нарушение любой из этих функций приведет к нарушению гомеостаза в НДП — гипервентиляция холодным воздухом при дыхании через рот у астматиков способствует ухудшению параметров функции внешнего дыхания (ФВД) и увеличивает назальное сопротивление [12]. Слизистая оболочка носа и бронхов имеет ряд общих черт — псевдостратифицированный эпителий, реснитчатые и столбчатые клетки на базальной мембране. Различия же находятся глубже, на подслизистом уровне [4]. Существует гипотеза, что клетки эпителия дыхательных путей посредством высвобождения системных медиаторов воспаления могут действовать и как инициаторы воспаления, и как регуляторы обратной связи между АР и БА, могут действовать также как воспалительные промоутеры, сами активно продуцировать воспалительные/противовоспалительные медиаторы.

В ответ на контакт с аллергеном у предрасположенных лиц развивается аллергическая реакция. В раннюю ее фазу происходит быстрое высвобождение гистамина: в носу гистамин стимулирует нервные окончания (проявляется зудом и чиханием), увеличивает сосудистую проницаемость (отек и заложенность носа), усиливает секрецию желез (ринорея) [9]; в бронхах же развивается бронхоспазм. За этим следует вовлечение в процесс Т-лимфоцитов, цитокинов и молекул адгезии, обуславливающих позднюю фазу аллергической реакции.

Поздняя фаза аллергического ответа развивается через 4–8 часов после первичной IgE-медирированной реакции на аллерген [18]. На всем протяжении дыхательных путей поздняя фаза клинически проявляется обструкцией (заложенностью носа, бронхоспазмом), а на клеточном уровне — хроническим воспалением с вовлечением Т-клеток, тучных клеток

и эозинофилов. Возможно, что и базофилы также могут играть роль в поздней аллергической реакции при АР.

Слабая воспалительная инфильтрация присутствует также тогда, когда аллергическая провокация существует, но недостаточна для манифестации симптомов. Это так называемое минимальное персистирующее воспаление с персистирующей экспрессией ICAM-1. Молекула ICAM-1 является основным рецептором для риновируса человека, а у детей и взрослых больных БА инфицирование ВДП риновирусом часто приводит к обострению БА [18].

Клеточный состав, паттерн воспаления при АР и БА очень похожи: в процесс вовлекаются мононуклеары, лимфоциты и эозинофилы [23]. Молекулы адгезии, другие воспалительные медиаторы при этих заболеваниях тоже общие. Одни и те же аллергены и ирританты провоцируют как ВДП, так и НДП, активируя в обоих случаях паттерн Th2 провоспалительной цитокиновой активности. И для АР, и для аллергической БА характерно эозинофильное воспаление. В процесс вовлекается интерлейкин-5 (IL-5) (еще одно подтверждение общности аллергических механизмов), один из нескольких ключевых цитокинов, играющих главную роль в Th2-обусловленном аллергическом ответе дыхательных путей [7].

Локальная провокация носа аллергенами у больных АР может вызвать выраженное аллергическое воспаление в легких, даже при отсутствии анамнеза БА или ГДП. Экспериментально доказано, что у пациентов с САР увеличивается содержание воспалительных клеток в биоптате бронхов, взятом «в сезон», даже при отсутствии клинических симптомов БА. С другой стороны, у пациентов с БА без симптомов АР также определяется повышенное содержание эозинофилов в назальном биоптате и в назальном секрете.

Однако между ВДП и НДП существуют и различия. Слизистая оболочка носа расположена на ригидной основе и содержит синусоидальные сосуды с эректильными свойствами, что обеспечивает регуляцию потока воздуха и его согревание путем вазодилатации и вазоконстрикции. Необходимое увлажнение воздуха обеспечивает экссудация плазмы в подслизистый слой (воспаление и гиперсекреция слизи приводят к заложенности носа и ринорее).

Бронхи находятся в эластичной среде, состоящей из перибронхиальных гладких мышц, их поверхность намного больше, чем ВДП. Поддержание их в открытом состоянии обеспечивается гладкой мускулатурой. Типичный ответ бронхов при аллергической БА — сокращение гладкой мускулатуры бронхов, и как следствие — бронхоспазм. Бронхоспазм, медируемый различными воспалительными и нейрогенными факторами, в том числе холинергической иннервацией, преобладающей в НДП, приводит к ограничению проходимости дыхательных путей, уменьшению потока воздуха, особенно при выдохе.

При тяжелом длительном течении БА развиваются структурные изменения НДП (ремоделирование):

Легкий или интермиттирующий АР				Тяжелый персистирующий АР		↑ Шаг вверх (при необходимости) Пересмотреть диагноз, оценить приверженность к терапии, выявить коморбидность Оценить контроль Тяжесть симптомов, качество жизни ↓ Шаг вниз (по возможности) Минимизация стоимости и побочных эффектов
■ Предпочтительный выбор				Степень 5	Альтернатива ИНКС+ИНАГП+ОАГП +МЛ или ДК Альтернатива Рассмотреть применение топических ДК на короткое время вместе с ИНКС. 5–7 дней ОКС, затем местно ИНКС+ИНАГП. + ипратропиум при передней ринорее. Омализумаб при сопутствующей БА	
				Степень 4		
				Степень 3		
				Степень 2		
Степень 1	ИНКС или регулярно ИНАГП	Ежедневно ИНКС	Альтернатива ОАГП+МЛ или ОАГП+МЛ+ДК Рекомендуется рассмотреть вопрос о применении СИТ	Альтернатива ИНАГП+ОАГП +ПМЛ или ДК Настойчиво ре- комендуется рас- смотреть вопрос о СИТ		
ИНАГП или ОАГП по потребности	Альтернатива ОАГП, или МЛ, или ОАГП+ДК					

Примечание: ИНАГП – интраназальные антигистаминные препараты, ОАГП – оральные антигистаминные препараты, ИНКС – интраназальные кортикостероиды, МЛ – модификаторы лейкотриенов, ДК – деконгестанты.

Рис. 1. Схема медикаментозного лечения АР (адаптировано из Meltzer Allergy Asthma Proceedings 2013 [13])

утрата эпителия, истончение суббазальной мембраны, гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры.

Проявления ремоделирования в носу у больных АР менее выражены. Назальный эпителий обычно не поврежден, ретикулярная мембрана не истончается до такой степени, как при БА, и клинические последствия ремоделирования при АР значительно менее выражены, чем при аллергической БА.

Клинические и эпидемиологические исследования доказывают природное распространение аллергии из ВДП в НДП. Однако, возможно и обратное – провокация сегментарных бронхов может вызвать назальные симптомы и воспаление у пациентов с АР. Существует прямая корреляция между степенью ГДП и неспецифической назальной реактивностью у больных АР с сопутствующей БА. Большое значение в этой взаимосвязи играет атопический статус, но не всегда.

В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в конце 90-х годов, было показано, что АР является независимым фактором риска БА не только при атопии, но и для пациентов без атопии [15]. Сопутствующий АР является маркером более тяжелого течения БА, затрудняя достижение адекватного контроля БА, и не вызывает сомнения тот факт, что нелеченный АР утяжеляет течение БА и в значительной степени затрудняет достижение ее контроля.

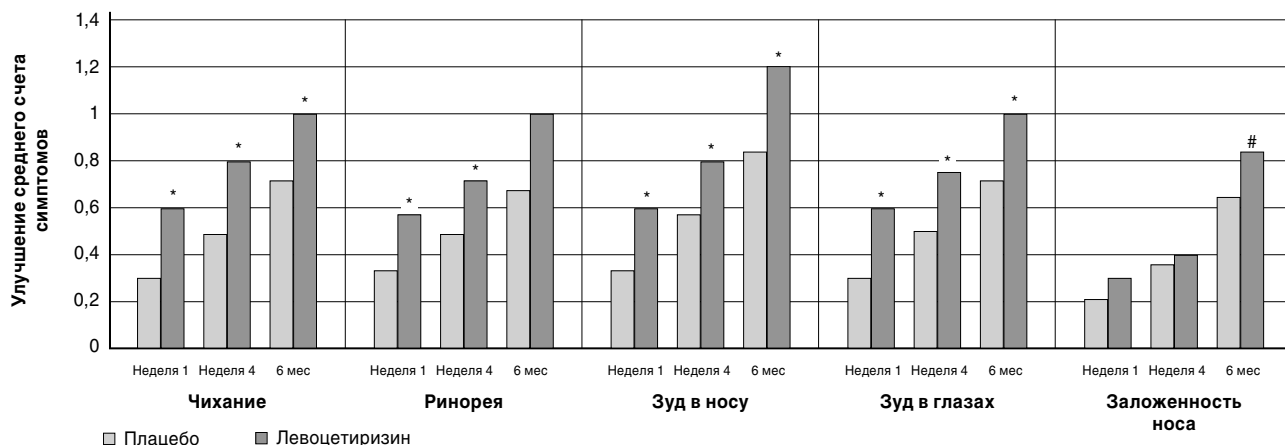
Антигистаминные препараты (АГП) для перорального приема и в виде аэрозолей для интраназального введения применяются в лечении АР любой степени тяжести как в качестве препаратов первого выбора, так и в качестве альтернативного варианта терапии: при интермиттирующем и легком персистирующем АР – в монотерапии, при более тяжелом

течении – в комбинации с другими фармакологическими препаратами (рис. 1).

АГП по влиянию на центральную нервную систему разделяют на «классические», или препараты I поколения, и «неклассические», или препараты II поколения [9]. АГП I поколения быстро абсорбируются и метаболизируются, поэтому принимать их нужно часто, 3–4 раза в сутки. Молекулы этих препаратов невелики, высоколипофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, связываются с церебральными H_1 -рецепторами, вызывая главный побочный эффект АГП I поколения – седативный. АГП II поколения обладают высоким сродством к H_1 -рецепторам, у них более длительный период полураспада, что обуславливает их более длительный эффект (могут применяться 1–2 раза в сутки), они обладают минимальными побочными эффектами. В отличие от препаратов I поколения, они в большинстве своем лишены седативного эффекта.

Многие АГП II поколения (в частности, цетиризин) могут подавлять приток эозинофилов в *locus morbi* у сенситизированных лиц. Исследования показали, что некоторые из препаратов этой группы могут изменять экспрессию молекул адгезии на эпителии и эозинофилах и *in vitro* уменьшают выживаемость эозинофилов. Также некоторые представители II поколения АГП могут изменять продукцию воспалительных цитокинов и Th1-/Th2-баланс регуляции цитокинов (IL-4, IL-13). То есть, экспериментально доказано, что в дополнение к их влиянию на H_1 -рецепторы многие АГП II поколения также проявляют противоаллергические и противовоспалительные свойства [6].

Более эффективными АГП являются активные метаболиты некоторых АГП II поколения – левоцетиризин



* $p < 0,001$, # $p = 0,005$

Рис. 2. Влияние левосетиризина на клинические симптомы АР (адаптировано согласно Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W. и соавт., 2004)

(активный метаболит цетиризина), фексофенадин (активный метаболит терфенадина), дезлоратадин (активный метаболит лоратадина). Активные метаболиты также обладают высоким профилем безопасности. Некоторые АГП II поколения обладают дозозависимым кардиотоксическим эффектом, обусловленным метаболизмом через СУР3А-цитохром (возможно развитие *torsades de points* – вентрикулярной тахикардии в результате удлинения интервала QT, аритмии, удлинения интервала QT). Эти эффекты характерны для астемизола и терфенадина. Метаболизм цетиризина, левосетиризина, фексофенадина минимален, и они более безопасны.

Левосетиризин – АГП II поколения, активный R-энантиомер цетиризина, обладает высокой селективностью, его сродство с H_1 -рецепторами в 2 раза выше, чем у цетиризина. Влияет на гистамин-зависимую стадию аллергических реакций.

Противовоспалительные эффекты левосетиризина:

- ↓ миграцию эозинофилов через монослой клеток дермы или клеток эндотелия микрососудов легких;
- ↓ GM-CSF-стимулированную адгезию эозинофилов;
- ↓ продукцию эутоксина;
- ↓ ICAM и MHC-1;
- модуляция гистамин-зависимого высвобождения GM-CSF и хемокинов;
- ↓ гистамининдуцированную, но не IL-4/TNF- α -индуцированную экспрессию VCAM-1;
- ↑ высвобождение MMP-9, TIMP-4, TIMP-1, ↓ высвобождение IL-7;
- ↓ продукцию IL-8 и GM-CSF эпителиальными клетками;
- ↓ секрецию IL-6 и IL-8 в назальном эпителии, инициированную риновирусами.

VCAM – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ICAM – внутриклеточная молекула адгезии, MHC-1 – главный комплекс гистосовместимости, MMP – металлопротеиназы, TIMP – эндогенные ингибиторы металлопротеиназ, IL – интерлейкины [24].

Быстрое всасывание, минимальный метаболизм, как следствие – быстрое начало (в первые часы) и достаточно продолжительное (не менее 6 ч) действие позволяют рано (уже по истечении первой недели лечения), длительно (эффект сохраняется не менее 6 мес) и эффективно предотвращать и уменьшать чихание, зуд в носу, ринорею, и, что важно, заложенность носа (рис. 2) [21] (исследование XPERTTM, 551 пациент с КАР с сенситизацией к пыльце травы и домашней пыли; 287 пациентов получали левосетиризин 5 мг/сут, 273 – плацебо).

Заложенность носа – основной симптом персистирующего АР – трудно поддается терапии. Уменьшение назальной проходимости – результат сложных взаимодействий воспалительных и нейрогенных компонентов, которые индуцируют аккумуляцию воспалительных клеток в слизистой оболочке носа, застой в синусоидальных сосудах, повышенную сосудистую проницаемость и гиперпродукцию слизи.

Заложенность носа – очень мучительный симптом, и ухудшение качества жизни больных с АР в огромной степени обусловлено этим симптомом. Назальная блокада заставляет пациента дышать через рот, при этом сухой, холодный, загрязненный воздух пересушивает ротовую полость, глотку и гортань, вызывая кашель, повышая риск вирусного и бактериального инфицирования дыхательных путей. Возникают трудности с засыпанием, ночные пробуждения из-за затрудненного дыхания, храп, из-за нарушения сна развиваются и прогрессируют дневная сонливость, нарушение внимания, когнитивных возможностей, снижается память, снижается продуктивность обучения и труда. Пациенты прибегают к седативным и снотворным препаратам, тем самым усугубляя проблему. К тому же, АГП I поколения вызывают сонливость, что еще в большей степени нарушает и без того ограниченную дневную активность пациентов. Поэтому применение препаратов, позволяющих не только контролировать симптомы АР, но и улучшать ежедневную активность и качество жизни, очень важно [10].

Левосетиризин не обладает антихолинергическим эффектом, лишен седативных свойств, не вызывает сонливости. Обладает высоким профилем безопасности (нежелательные проявления сравнимы с плацебо). Эффективность левосетиризина при АР имеет под собой хорошую доказательную базу (табл. 1).

Гистамин в патогенезе БА играет важную роль, он ответственен за многие патофизиологические признаки БА. Доказано, что содержание его повышается в дыхательных путях больных БА. Убедительных доказательств, которые могли бы стать достаточной достоверной базой для подтверждения эффективности АГП при БА не получено (хотя в литературе встречаются публикации, в которых показана эффективность некоторых АГП (азеластина, цетиризина, дезлоратадина и фексофенадина) при БА).

На сегодня ни АГП, ни их комбинации с деконгестантами ввиду отсутствия достаточной доказательной базы не входят в международные рекомендации по лечению БА. Согласно заключению авторов авторитетного руководства ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), АГП в терапевтических дозах не улучшают ни клинические симптомы и обострения БА, ни ФВД, но за счет эффективного воздействия на ВДП их применение улучшает качество общего ведения таких пациентов. Применение АГП при сезонных симптомах (в сезон цветения трав, например) в комплексе с модификаторами лейкотриенов, альфа-адреномиметиками может уменьшить потребность в бронхолитиках и улучшить пиковую объемную скорость выдоха (ПОСвд.) (за счет синергидного эффекта вышеуказанных препаратов). Комбинация АГП и модификаторов

лейкотриенов, по данным некоторых исследований, все же оказывает дополнительный эффект [25].

В патогенезе аллергических заболеваний также важную роль играют цистеиновые лейкотриены, высвобождающиеся из эозинофилов и тучных клеток. Они являются важными провоспалительными медиаторами, приводящими к бронхоконстрикции, гиперсекреции слизи, повышению сосудистой проницаемости, гипертрофии гладкой мускулатуры и инфильтрации тканей воспалительными клетками. Модификаторы лейкотриенов, к которым относится монтелукаст, блокируют взаимодействие цистеинил-лейкотриенов с их рецепторами, тем самым прекращая патологическую цепь событий.

Применение модификаторов лейкотриенов патогенетически обусловлено и при АР, и при БА. Препараты этой группы широко представлены в лечении АР, начиная со второй ступени, как в монотерапии (ступень 2), так и в комплексах с оральными, ингаляционными АГП, деконгестантами, топическими кортикостероидами (КС), а также в схеме лечения БА (рис. 3), начиная со второй ступени (где они могут применяться в качестве контролирующей терапии в качестве монотерапии), и дальше (в комплексе с другими контролирующими препаратами).

При особых вариантах БА (кашлевом варианте, астме физического напряжения), при повышенной чувствительности к аспирину, нестероидным противовоспалительным средствам, при обструкции мелких бронхов, при сопутствующей назальной обструкции, при ожирении, при нейтрофильном характере воспаления (у курящих астматиков, особенно при большом

Доказанная эффективность левосетиризина в терапии АР

Таблица 1.

Авторы	Препараты	Результаты
Ciprandi et al., 2005; Patou J et al., 2006;	Левосетиризин	↓ назальных симптомов, в частности заложенности носа, улучшение назального потока
Thompson et al., 2002; Giustizieri et al., 2004) и <i>in vivo</i> (Michel et al., 2001; Ciprandi et al., 2004)	Левосетиризин	Противовоспалительный эффект на культуры клеток
Potter, 2003	Левосетиризин, плацебо	Быстрое (в первую неделю после назначения) и длительное (не менее 6 недель) улучшение симптомов АР (достоверно vs плацебо), ↓ заложенности носа начиная с 1-й недели приема ($p < 0,002$), относительное улучшение на 83 % за 6 недель ($p < 0,001$)
de Blic et al., 2005	Левосетиризин, плацебо	↓ глазных и назальных симптомов АР у детей ($p < 0,05$ vs плацебо), с относительным улучшением на 78 %
Ciebiada et al., 2005; Lombardo et al., 2005	Левосетиризин, монтелукаст, левосетиризин + монтелукаст, плацебо	(6 недель, КАР): Левосетиризин > монтелукаст (назальные симптомы), НО Левосетиризин+монтелукаст – лучший контроль симптомов
Gupta V, Matreja PS, 2010	Левосетиризин + монтелукаст, левосетиризин	Левосетиризин+монтелукаст – большее улучшение дневных, ночных симптомов АР

					Ступень 5
			Ступень 4	Обратиться к дополнительной терапии, например анти-IgE (омализумаб)	
		Ступень 3	Средние-высокие дозы ИКС/ДДБА		
		Ступень 2		Низкие дозы ИКС/ДДБА*	
		Низкие дозы ИКС			
Предпочтительная контролирующая терапия	Ступень 1		Рассмотреть низкие дозы ИКС		
Другая контролирующая терапия		МЛ Низкие дозы теофиллина	Средние-высокие дозы ИКС Низкие дозы ИКС+МЛ (или +теофиллин)	Добавить тиотропий* Высокие дозы ИКС+МЛ (или теофиллин)	Добавить тиотропий* Добавить низкие дозы ОКС
«Скоропомощная» терапия	КДБА по потребности		КДБА или низкие дозы ИКС/формотерол** по-потребности		

*тиотропий в доставочном устройстве Респимат для пациентов с анамнезом обострений

**низкие дозы ИКС/формотерол по-потребности только для пациентов, получающих низкие дозы ИКС/формотерол в качестве контролирующей терапии

Примечание: КДБА – короткого действия β_2 -агонисты; МЛ – модификаторы лейкотриенов; ИКС – ингаляционные кортикостероиды; ДДБА – длительного действия β_2 -агонисты; ОКС – оральные кортикостероиды.

Рис. 3. Схема медикаментозного лечения БА [1, 14]

стаже курения, при сочетании БА и ХОЗЛ) добавление монтелукаста к ИКС, комбинация ИКС/длительного действия β_2 -агониста (ДДБА) может дать дополнительный положительный эффект.

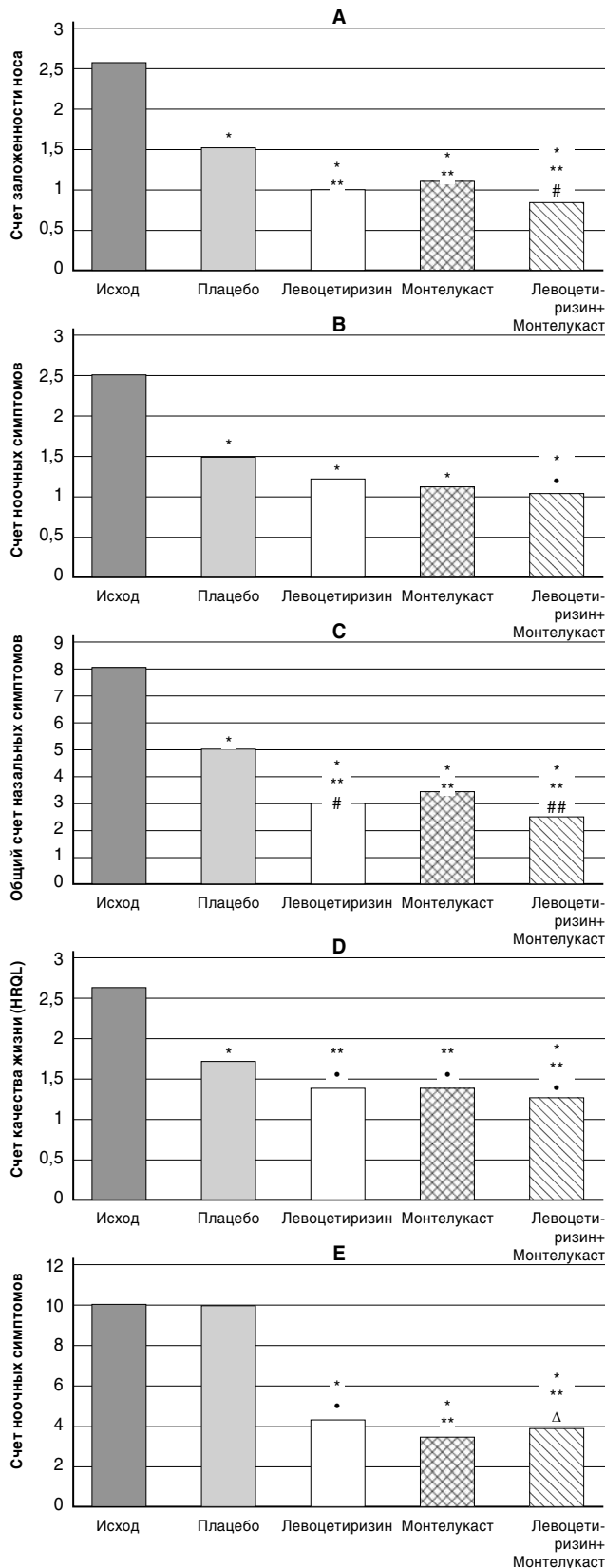
Эффективность монтелукаста доказана крупномасштабными исследованиями как в монотерапии относительно плацебо, так и в сравнительных исследованиях комбинаций монтелукаста с АГП относительно отдельно взятых монтелукаста, АГП (лоратадин, цетиризин и т. д.), плацебо (табл. 2).

И если монотерапия монтелукастом была достоверно эффективнее плацебо (доказанный протективный

эффект на гиперреактивность НДП и ВДП в ответ на экспозицию аллергена, достоверное уменьшение симптомов), то комбинация монтелукаста и АГП достоверно превышала эффективность каждого препарата в отдельности, оказывала дополнительный положительный эффект, причем не только при АР, но и у больных с сочетанной патологией – АР и БА, достоверно уменьшая симптомы обоих заболеваний относительно плацебо.

Наглядно эффективность комбинации монтелукаста с левоцетиризином демонстрируют исследования, проведенные M. Ciebidada и соавторами, где показано,

Доказанная эффективность Монтелукаста в терапии АР			Таблица 2.
Авторы	Препараты	Результаты	
Meltzer et al., 2002	Монтелукаст+лоратадин vs монтелукаст, лоратадин, плацебо	↓ симптомов (дневник пациентов), ↑ качества жизни (RQLQ) vs плацебо и каждого из препаратов в монотерапии	
Kurowski et al., 2004	Монтелукаст+цетиризин vs монтелукаст, цетиризин, плацебо	↓ счета симптомов vs монотерапия каждым из составляющих	
Nayak et al., 2002	Монтелукаст+лоратадин vs монтелукаст, лоратадин, плацебо	Тенденция к ↓ симптомов (vs монотерапия каждым из составляющих)	
Perry et al., 2004	Монтелукаст-плацебо	Протективный эффект на гиперреактивность ВДП и НДП в ответ на экспозицию аллергена	
Patel et al., 2005	Монтелукаст-плацебо	↓ симптомов КАР (p < 0,01)	
Nayak A, Langdon R B, 2007	Системный обзор 8 исследований – монтелукаст в лечении АР у больных с АР ± БА ...	Монтелукаст в монотерапии ≈ лоратадин (по эффективности). В комбинации с антигистаминными – большая эффективность, чем каждый из препаратов в монотерапии, сравнимая и назальными КС. При БА + АР – достоверное улучшение и АР и БА (vs плацебо)	



Примечание: * $p < 0,001$ относительно исхода, ** $p < 0,001$ относительно плацебо, * $p < 0,05$ относительно плацебо, # $p < 0,05$ относительно монтелукаста, ## $p < 0,01$ относительно монтелукаста, Δ $p < 0,05$ относительно левосетиризина.

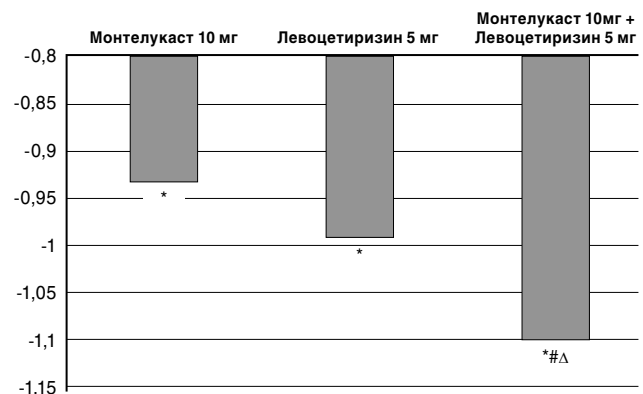
Рис. 4. Клиническая эффективность комбинации левосетиризина+монтелукаста у больных с персистирующим АР (через 6 недель лечения). Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования; $n = 20$. Адаптировано из M Ciebidada и соавт., 2006 (А, С, Е), и Ciebidada и соавт., 2008 (В, D) [10].

что комбинация препаратов разных классов обеспечивает синергидный эффект в большей степени, чем монотерапия каждым из препаратов уменьшает заложенность носа (рис. 4, А), ночные симптомы (рис. 4, В), общий счет назальных симптомов (рис. 4, С), улучшает качество жизни (рис. 4, D) и уменьшает концентрацию воспалительных биомаркеров (эозин-катионный протеин) (рис. 4, Е) при тяжелом и среднетяжелом персистирующем и/или круглогодичном, а также интермиттирующем и/или сезонном рините.

Заложенность носа является тяжело переносимым, изнуряющим симптомом АР. Сильной стороной комбинации левосетиризин+монтелукаст является то, что эта комбинация достоверно уменьшает заложенность носа при тяжелом и средней степени тяжести персистирующем и/или круглогодичном, а также интермиттирующем и/или сезонном АР. Уменьшение назальной блокады при применении комбинации левосетиризин+монтелукаст достоверно улучшает качество жизни пациентов с персистирующим АР.

Эти результаты подтверждает проспективное рандомизированное с параллельными группами исследование V. Gupta и соавторов (2010) [16] с участием 122 пациентов с КАР. После 2-недельного периода вымывания (триполидин и псевдоэфедрин по потребности) на протяжении 6 нед пациенты получали левосетиризин 5 мг и монтелукаст 10 мг (основная группа) или левосетиризин (контрольная группа). По истечении лечебного периода в обеих группах достоверно относительно исходных данных улучшились дневные, ночные симптомы АР, глазные симптомы и общий счет симптомов; а улучшение дневных, ночных и общего счета назальных симптомов в группе лиц, получавших комбинированную терапию, было достоверно ($p < 0,05$) более выраженным, чем в группе пациентов, получавших только левосетиризин.

Часто причиной недостаточной эффективности терапии при назначении нескольких лекарств является необходимость принимать по несколько препаратов одновременно несколько раз в день. Это не всегда удобно, пациент может забывать принимать один из препаратов, ожидаемый эффект



Примечание: * $p = 0,0159$ относительно исхода, # $p = 0,0054$ между комбинацией и монтелукастом, Δ $p = 0,0425$ между комбинацией и левосетиризином.

Рис. 5. Среднее изменение счета дневных назальных симптомов

не будет достигнут. Очень важным фактором, повышающим комплаенс пациента и посредством этого повышающим эффективность терапии, является наличие фиксированной комбинации препаратов разных фармакологических групп в одном доставочном устройстве (капсуле, таблетке, ингаляторе и т. д.). Одним из примеров эффективной фиксированной комбинации современных АГП и модификатора лейкотриенов в одной таблетке является комбинация левоцетиризина и монтелукаста (препарат Гленцет Эдванс, производитель Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия). Одна таблетка содержит монтелукаста натрия эквивалентно монтелукасту 10 мг, левоцетиризина дигидрохлорида 5 мг. Изучению фиксированной комбинации монтелукаст + левоцетиризин было посвящено клиническое исследование, проведенное Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. [11]. Изучали безопасность и эффективность фиксированной комбинации в сравнении с каждым компонентом в отдельности у больных с САР. В исследовании приняли участие 279 пациентов в возрасте 18–65 лет, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 и получали монтелуксат (10 мг) + левоцетиризин (4 мг) в одной таблетке 1 раз в день, или монтелукаст (10 мг), или левоцетиризин (5 мг) на протяжении 14 дней. Полученные результаты показали, что все три режима привели к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению дневных симптомов АР (рис. 5), а с помощью ковариантного анализа было доказано преимущество фиксированной комбинации перед обоими моновариантами. И хотя статистической достоверности в улучшении ночных назальных симптомов, глазных симптомов, счета качества жизни, связанного с риноконъюнктивитом, общей оценки АР со стороны пациента и врача при сравнении всех трех режимов терапии получено не было, отмечалась тенденция в пользу фиксированной комбинации. Все режимы хорошо переносились пациентами, нежелательные проявления были редкими и клинически не значимыми.

Быстрый, ощутимый и стойкий ответ на лечение, при однократном суточном приеме фиксированной комбинации монтелукаста и левоцетиризина способствует высокой приверженности пациентов к терапии.

Благоприятная фармакокинетика, высокий профиль безопасности, доступная для пациентов любого возраста простая и безопасная технология лечения делают комбинированные препараты, содержащие в своем составе модификаторы лейкотриенов и современные АГП, весьма привлекательными в широкой медицинской практике для лечения не только АР, но и в составе комплексной терапии больных с сочетанной патологией – БА и АР, обеспечивая одновременное воздействие на симптомы двух заболеваний.

«Ввиду широкой распространенности сочетания АР + БА, отягощающего влияние АР на инициацию и течение БА, с учетом близкого патогенеза и функционального единства дыхательных путей идеальной является стратегия комбинированного лечения обоих заболеваний, направленная на оптимизацию

эффективности, безопасности и затрат при ведении пациентов» (J. Bousquet, 2012 [5]).

Список литературы

1. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html.
2. Alvarez M J. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing [Text] / M J Alvarez, J M Olaguibel, B E Garcia et al. // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – P. 355–362.
3. Bocşan, C I. Levocetirizine and Desloratadine have influence on pro-inflammatory cytokines' plasmatic level in patients with persistent allergic rhinitis. [Text] / C I Bocşan, A Bujor, N Miron // *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*. – 2011. – Vol. 15 (N 3). – P. 205–210.
4. Bourdin A. Upper airway 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells [Text] / A Bourdin et al. // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 999–1004.
5. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Achievements in 10 years and future needs [Text] / J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 130 (iss. 5). – P. 1049–1062.
6. Bousquet et al. ARIA Workshop Group; WHO. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – Vol. 108. – S 147–334.
7. Broide, D H. Allergic rhinitis: Pathophysiology. [Text] / D H Broide // *Allergy Asthma Proc*. – 2010. – Vol. 31 (suppl. 5). – P. 370–374.
8. Brozek, J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision [Text] / J. Brozek, J. Bousquet // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – P. 466–476.
9. Camelo-Nunes. I. New antihistamines: a critical view. [Text] / I. Camelo-Nunes // *J de Pediatr (Rio J)*. – 2006. – Vol. 82 (5 Suppl). – P. 173.
10. Ciebiada et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with Irvocetirizine or desloratadine [Text] / M Ciebiada, M Gosrka Ciebiada et al. // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 18 (5). – P. 343–349.
11. Clinical Study Report Dated 05 Jul 2012 Investigational Product: FDC Tablet of Montelukast 10mg and Levocetirizine 5mg
12. Compalati, E. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. [Text] / E. Compalati [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 6 (suppl. 3). – P. 413–23.
13. Global Atlas of Allergy 2014, p. 283.
14. Global strategy for asthma management and prevention (GINA) revised 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf
15. Guerra S I, Sherrill D L, Martinez F D, Barbee R A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma // *J Allergy Clin Immunol*. – 2002. – Vol. 109 (3). – P. 419–25.
16. Gupta V et al. Efficacy of montelukast and levocetirizine as treatment for allergic rhinitis [Text] // *J Aller Ther*. – 2010. – Vol. 1. – 103.
17. Hansen I; Ludger Klimek; Ralph Mösges; Karl Hörmann. Mediators of Inflammation in the Early and the Late Phase of Allergic Rhinitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 4 (3).
18. Hershenson Marc B. Rhinovirus-Induced Exacerbations of Asthma and COPD. Scientifica Volume 2013, Article ID 405876, 12 pages.
19. Kim, H. The link between allergic rhinitis and asthma: A role for antileukotrienes? [Text] / H. Kim [et al.] // *Can Respir J*. – 2008. – Vol. 15 (suppl. 2). – P. 91–98.
20. Management of Allergic Rhinitis and its impact on Asthma, 2007 (ARIA. Workshop Report, 2007). http://www.whiar.org/docs/ARIA_PG_08_View_WM.pdf
21. Mullo J, Bachert C. Management of persistent allergic rhinitis: evidence-based treatment with levocetirizine [Text] / J Mullo, C Bachert, J Bousquet // *Ther Clin Risk Manag*. – 2005. – V. 1 (4). – P. 265–71.

22. Rondon, C. Local Allergic rhinitis: concept, clinical manifestations and diagnostic approach. [Text] / C. Rondon [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. — 2010. — Vol. 20 (suppl. 5). — P. 364–371.

23. Samara K D, Stylianos G, Velegrakis and Alexander D. Karatzanis (2012). Allergic Rhinitis and Its Impact on Bronchial Asthma, Allergic Rhinitis, Prof. Marek Kowalski (Ed.), ISBN: 978-953-51-0288-5, In Tech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/allergic-rhinitis/new-insights-into-the-relation-between-allergic-rhinitis-and-asthma>

24. Walsh et al. // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. — 2009. — Vol. 5. — P. 14.

25. Wilson, A M. The role of antihistamines in asthma management. [Text] / A. M. Wilson // Treat Respir Med. — 2006. — Vol. 5(suppl. 3). — P. 149–158.

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, М. О. Полянська,
В. І. Ігнат'єва

Резюме

В статті наведені спільні та відмінні риси алергічного риніту (АР) та бронхіальної астми (БА). Приведений огляд досліджень щодо ефективності та безпечності застосування антигістамінних засобів (левоцетиризину), модифікаторів лейкотрієнів (монтелукасту), їх комбінації в терапії хворих з АР, в комплексній терапії хворих з поєднаною патологією — АР та БА. Сприятлива фармакокінетика, високий профіль безпечності, доступна для пацієнтів будь-якого віку проста та безпечна технологія лікування роблять такі комбіновані препарати вельми привабливими в широкій медичній практиці для лікування не тільки АР, але і в складі комплексної терапії у хворих з поєднаною патологією — БА та АР, забезпечуючи одночасний вплив на симптоми обох захворювань.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхіальна астма, лікування.

Науково-практичний журнал «Астма і алергія», 2015, № 4

Л. О. Яшина

Завідуюча відділенням діагностики,

терапії і клінічної фармакології захворювань легень,

д-р мед. наук, професор

ДУ «Національний інститут фтизиатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,

03680, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10

тел.: +38(044)275-62-42

e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

COMPLEX APPROACH TO THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

Y. I. Feshchenko, L. A. Iashyna, M. A. Polianska,
V. I. Ignatieva

Summary

The article presents the common features of allergic rhinitis and asthma. Adjusted review of studies on the efficacy and safety of the use of antihistamines (Levocetirizine), leukotrienes modifiers (Montelukast) combination therapy of patients with allergic rhinitis, in the treatment of patients with combined pathology — allergic rhinitis and asthma. Favorable pharmacokinetics and high safety, profile, available for patients of all ages, easy and safe technology of treatment make such a combination of drugs very attractive in broad medical practice to treat not only the AR, but in the complex treatment of patients with combined pathology — asthma and AR, providing simultaneous effects on symptoms of both diseases.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, treatment.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy». 2015, 4

L. O. Iashyna

Chief of diagnostics, therapy and clinical pharmacology department, MD, professor

SO «National Institute of phthisiology

and pulmonology named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine»,

03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10,

tel.: +38(044)275-62-42

e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua