



## Аллергический ринит. Актуальные вопросы терапии на стыке дисциплин

Аллергический ринит (АР) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний в мире. Доказано, что АР – фактор высокого риска развития бронхиальной астмы. В рамках XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания состоялся сателлитный симпозиум компании «Гленмарк», в ходе которого ведущие российские аллергологи и оториноларингологи обсудили патогенез аллергических заболеваний дыхательных путей, рассмотрели особенности ведения коморбидных пациентов с АР и бронхиальной астмой.



Профессор, д.м.н.  
О.М. Курбачева

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА. Она рассказала о механизмах развития аллергического воспаления и общих подходах к комплексной терапии аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). В основе АР и БА лежит воспалительный ответ. Постоянно персистирующее воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей на фоне респираторной аллергии приводит к развитию симптомов АР и БА, неспецифической гиперреактивности, а также ранним и поздним осложне-

### Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы. Общие подходы к контролю двух патологий

ниям. Воспаление могут инициировать специфический аллерген и неспецифические раздражители. Безусловно, в реализации аллергического воспаления задействованы все звенья иммунной системы. Одну из ключевых ролей в активации воспалительного ответа в дыхательных путях играют лейкотриены. Они образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназы. Цистеиниловые лейкотриены относятся к наиболее важным медиаторам, обуславливающим формирование основных компонентов патофизиологического процесса при аллергических заболеваниях дыхательных путей. Цистеиниловые лейкотриены приводят к сокращению и пролиферации гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышению проницаемости кровеносных сосудов, увеличению секреции и нарушению транспорта слизи в просвете дыхательных путей, нарушению целостности эпителия дыхательных путей, а также активируют другие воспалительные клетки. Локализация воспаления в определенной анатомической зоне опре-

деляет конкретную клиническую картину заболевания. Единство процессов в слизистых оболочках верхних дыхательных путей и околоносовых пазух обуславливает дальнейшее включение в процесс и нижних дыхательных путей. Концепция единства дыхательных путей подтверждает тесную взаимосвязь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться взаимосвязанными механизмами<sup>1,2</sup>.

В патогенезе АР и БА основную роль играет аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, вызванное одними и теми же клетками и медиаторами. По эпидемиологическим данным, у 80% больных БА регистрируется ринит. В свою очередь 30% пациентов с АР имеют повышенную гиперреактивность бронхов к метахолину. АР отмечается у 98,9% пациентов с IgE-зависимой БА и 78,4% пациентов с неаллергической БА<sup>3</sup>.

АР – один из ключевых факторов риска развития БА. Показано,

<sup>1</sup> Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух: принципы щадящей эндоназальной хирургии. Учебное пособие для врачей. М., 1991.

<sup>2</sup> Оториноларингология: Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

<sup>3</sup> Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness // J. Allergy Clin. Immunol. 1993. Vol. 91. № 1. Pt. 1. P. 97–101.



## Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

что наличие АР в три раза увеличивает риск развития БА<sup>4</sup>.

Сочетанная патология АР и БА приводит к повышению риска развития приступов БА в 1,5 раза. АР в два раза увеличивает частоту обращений за неотложной помощью у пациентов с БА<sup>5</sup>.

Частота госпитализаций по поводу БА у пациентов с сопутствующим АР возрастает на 50%<sup>6</sup>.

Поскольку патофизиологический ответ на аллерген при АР и БА вызван едиными механизмами, симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей развиваются синхронно. Симптомы АР и БА коррелируют с ранней и поздней фазой ответа на воздействие аллергена<sup>7</sup>. Кроме того, у пациентов с АР повышается гиперреактивность бронхов<sup>8</sup>. При этом назальная аллергенная провокация приводит к увеличению реактивности бронхов, в том числе у пациентов с АР без диагностированной БА<sup>9</sup>.

Для характеристики воспаления при БА и АР широко используют биомаркер – количество эозинофилов в слизистой оболочке носа. У взрослых пациентов (20–66 лет) без атопии изучали наличие воспаления в слизистой оболочке носа при БА независимо от наличия АР. Показано, что у многих пациентов с БА имеет место воспаление в полости носа,

а также повышенный уровень эозинофилов в слизистой оболочке носа<sup>10</sup>. Бронхиальная аллергенная провокация способствует повышению количества маркеров воспаления (эозинофилов) в слизистой оболочке носа и бронхов<sup>11</sup>.

Следует отметить, что неконтролируемое течение ринита усугубляет тяжесть астматических проявлений и препятствует достижению контроля БА. Одни и те же триггеры способны приводить к манифестации симптомов АР и БА. Максимальное негативное влияние оказывает среднетяжелый и тяжелый персистирующий АР<sup>5</sup>. Безусловно, единый подход к ведению пациентов с БА и АР определяет эффективность лечения. Дополнительным подтверждением связи и взаимного влияния патологических процессов в верхних и нижних отделах дыхательной системы служит эффективность ряда лекарственных средств при БА на фоне сочетанного поражения полости носа и околоносовых пазух. Восстановление нормального носового дыхания с контролем воспалительных реакций в полости носа и пазухах – условие успешной терапии БА. Несмотря на особенности лечения каждого заболевания в отдельности, основными группами противовоспалительных лекарственных средств у пациентов с АР, БА

и полипозным риносинуситом остаются глюкокортикостероиды (ГКС) (ингаляционные и интраназальные), антилейкотриеновые препараты и моноклональные антитела<sup>12, 13</sup>.

Подходы к лечению больных АР и БА подразумевают обязательное применение препаратов базисной терапии, обеспечивающей контроль над симптомами аллергического заболевания. Клинические рекомендации по лечению АР, как и рекомендации по лечению БА, предусматривают ступенчатый подход. При этом антагонисты лейкотриеновых рецепторов представлены фактически на всех ступенях лечения АР наравне с поиском причинно-значимого аллергена, проведением элиминационных мероприятий, контролем факторов окружающей среды, аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ)<sup>14</sup>.

В основных международных руководствах по БА, в частности представленных рабочей группой GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) в 2019 г., для лечения заболевания также предусмотрены антилейкотриеновые препараты<sup>15</sup>.

Подводя итог, профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что терапия аллергических заболеваний требует полифункционального воздействия, контролирующего все звенья аллергического воспаления.

<sup>4</sup> Settignano R.J., Hagg G.W., Settignano G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students // *Allergy Proc.* 1994. Vol. 15. № 1. P. 21–25.

<sup>5</sup> Bousquet J., Gaujris S., Kocevar V.S. et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35. № 6. P. 723–727.

<sup>6</sup> Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults // *Clin. Exp. Allergy.* 2005. Vol. 35. № 3. P. 282–287.

<sup>7</sup> Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. № 6. Pt. 2. P. S599–S604.

<sup>8</sup> Madonini E., Briatico-Vangosa G., Pappacoda A. et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987. Vol. 79. № 2. P. 358–363.

<sup>9</sup> Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992. Vol. 89. № 2. P. 611–618.

<sup>10</sup> Gaga M., Lambrou P., Papageorgiou N. et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30. № 5. P. 663–669.

<sup>11</sup> Braunstahl G.J., Kleinjan A., Overbeek S.E. et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 6. P. 2051–2057.

<sup>12</sup> Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology.* 2012. Vol. 50. № 1. P. 1–12.

<sup>13</sup> Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.

<sup>14</sup> Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy.* 2015. Vol. 70. № 5. P. 474–494.

<sup>15</sup> From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 // [ginasthma.org](http://ginasthma.org).

Профессор, д.м.н.  
В.М. Свистушкин

Симпозиум продолжил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа Валерий Михайлович СВИСТУШКИН. Он отметил, что сегодня аллергия носит характер пандемии. По статистическим данным, распространенность аллергических заболеваний в мире достигает 40%. Прогнозируется, что через 15 лет половина населения Европы будет страдать аллергией в той или иной форме<sup>16</sup>.

Как известно, концепция лечения АР соответствует таковой лечения БА и направлена на достижение полного контроля над симптомами и течением заболевания. Пациентам с АР, равно как и больным БА, назначают симптоматическую терапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение – АСИТ. Фармакологическая терапия АР предполагает использование антигистаминных препаратов

### Новые возможности контроля симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей при аллергическом рините

второго поколения, интраназальных и системных ГКС, топических кромонов, деконгестантов, а также антагонистов антилейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), М-холиноблокаторов, моноклональных антител к интерлейкину 5, анти-IgE-антител<sup>17</sup>.

В международных рекомендациях обозначена ступенчатая терапия АР. Каждая ступень предусматривает разные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. В подавляющем большинстве случаев первая линия терапии АР включает антигистаминные препараты, вторая – комбинацию антигистаминных и топических ГКС. Как уже отмечалось, ключевые медиаторы воспаления гистамин и цистеиновые лейкотриены выделяются как в ранней, так и поздней фазе аллергической реакции. Поэтому лейкотриены являются важной мишенью терапии аллергических заболеваний. Эффективный контроль симптомов АР достигается за счет воздействия на ключевые медиаторы аллергического воспаления. Влияние ГКС на синтез лейкотриенов умеренное, что может привести к бронхоспазму у больных БА или усилить заложенность носа у пациентов с персистирующим АР. Несмотря на то что зуд в носу, чихание и ринорея, вызванные выбросом гистамина, контролируются антагонистами H1-гистаминовых рецепторов, заложенность носа только частично модифицируется указанными препаратами.

Заложенность носа инициируется и поддерживается в основном лейкотриенами. Таким образом, добавление антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) к комплексной терапии пациентов с персистирующим АР с выраженной заложенностью носа вполне оправданно<sup>18</sup>.

Профессор В.М. Свистушкин представил данные о механизме действия фиксированной комбинации левоцетиризина и монтелукаста (препарат Монтлезир) при персистирующем и интермиттирующем АР. Селективный блокатор H1-гистаминовых рецепторов уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, оказывает антиэкссудативное и противозудное действие. Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст ингибирует физиологическое действие цистеиновых лейкотриенов LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>, высвобождающихся во время ранней и поздней фазы аллергической реакции в слизистой оболочке полости носа. Монтелукаст блокирует развитие бронхоспазма у пациентов с БА, снижает число эозинофилов в периферической крови и дыхательных путях.

На сегодняшний день накопилось достаточно много данных об эффективности и безопасности комбинации монтелукаста и антигистаминных препаратов у пациентов с АР<sup>18-20</sup>. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании доказана эффективность

<sup>16</sup> Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. М., 2013.

<sup>17</sup> Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.

<sup>18</sup> Ciebada M., Górska-Ciebada M., DuBuske L.M., Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. № 5. P. 664–671.

<sup>19</sup> Kim M.K., Lee S.Y., Park H.S. et al. A Randomized, multicenter, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy on allergic rhinitis and safety of a combination therapy of montelukast and levocetirizine in patients with asthma and allergic rhinitis // Clin. Ther. 2018. Vol. 40. № 7. P. 1096–1107. e1.

<sup>20</sup> Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D. Leukotriene receptor antagonist addition to H1-antihistamine is effective for treating allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2019. Vol. 33. № 5. P. 591–600.

# ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ — ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА<sup>1</sup>

**МОНТЕЛУКАСТ**  
БЛОКАТОР  
ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ

**ЛЕВОЦЕТИРИЗИН**  
H1-ГИСТАМИНОВЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ БЛОКАТОР



реклама

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:** Торговое наименование: Монтлезир. Международное непатентованное или группировочное наименование: левоцетиризин + монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Лейкотриеновых рецепторов блокатор + H1-гистаминовых рецепторов блокатор. Показания к применению: Лечение симптомов круглогодичного (персистирующего) и сезонного (интермиттирующего) аллергического ринита. Противопоказания: Повышенная чувствительность к монтелукасту, левоцетиризину (в том числе к производным пиперазина), а также к другим компонентам препарата; Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин); Детский возраст до 15 лет (ввиду ограниченности данных по безопасности и эффективности); Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Хроническая почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования); пожилой возраст (возможно снижение клубочковой фильтрации); пациенты с повреждением спинного мозга, гиперплазией предстательной железы, а также при наличии других предрасполагающих факторов к задержке мочи, поскольку левоцетиризин может увеличивать риск задержки мочи; при одновременном употреблении с алкоголем (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Применение препарата при беременности противопоказано. Данные о выделении монтелукаста с грудным молоком у человека нет. Левоцетиризин выделяется с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата при лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание. Условия отпуска: По рецепту. RUS-024-MLZ-03-20.

\*Для пациентов старше 15 лет.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Монтлезир РУ ЛП-005772 от 04.09.19. Доступно на [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru)

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МОНТЛЕЗИР, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

**glenmark**

000 «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»  
Тел./Факс 7 499 951 00 00 [www.glenmarkpharma.com](http://www.glenmarkpharma.com) / [www.glenmark-pharma.ru](http://www.glenmark-pharma.ru)



комбинации антигистаминного и антилейкотриенового препаратов в отношении назальных симптомов у 40 пациентов с персистирующим АР. Периоды лечения составляли по шесть недель, периоды отмычки между курсами лечения – по две недели. Оценка симптомов, спирометрия, ринометрия и промывание носа проводились за день до начала и в последние дни лечения. Концентрацию эозинофильного катионного белка оценивали в назальном лаваже.

Пациенты были рандомизированы на две группы. Больным первой группы назначали монтелукаст, дезлоратадин или оба препарата либо плацебо, больным второй – монтелукаст, левоцетиризин или оба препарата либо плацебо. Исследователи оценивали эффективность и безопасность комбинаций и монотерапии<sup>18</sup>.

Результаты исследования продемонстрировали максимальную эффективность в отношении динамики назальных симптомов, снижения выраженности заложенности носа в группе пациентов, получавших комбинированную терапию монтелукастом и левоцетиризином, по сравнению с группой плацебо и монотерапии. Кроме того, средняя оценка назальных симптомов через шесть недель лечения монтелукастом, левоцетиризином или их комбинацией подтвердила преимущества комбинированной терапии. Снижение уровня эозинофильного катионного белка после комбинированного применения монтелукаста и левоцетиризина превышало таковое после использования каждого препарата в отдельности.

В рандомизированном двойном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации «монтелукаст + левоцетиризин» и монотерапии монтелукастом у пациентов с круглогодичным АР с легкой или средней степенью БА<sup>19</sup>. Период наблюдения составил четыре недели.

Пациенты были рандомизированы на две группы – монтелукаста (10 мг/сут) или комбинации «монтелукаст (10 мг/сут) + левоцетиризин (5 мг/сут)» в течение четырех недель. Первичной точкой эффективности терапии была средняя дневная оценка назальных симптомов.

Оценка средних изменений дневных назальных симптомов на фоне терапии показала статистически значимое улучшение изменений относительно исходного уровня в первичной конечной точке в группе монтелукаста/левоцетиризина по сравнению с группой монтелукаста. Профиль безопасности комбинированной терапии монтелукастом и левоцетиризином был сопоставим с монотерапией монтелукастом.

Для оценки сравнительной эффективности комбинации антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, а также монотерапии этими препаратами был проведен метаанализ 14 исследований с участием 3271 пациента с АР<sup>20</sup>. Полученные результаты продемонстрировали уменьшение суммарного показателя назальных симптомов, чихания и назальной обструкции в группах комбинированной терапии монтелукастом и левоцетиризином. Доказано, что у пациентов с персистирующим АР комбинация антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в отличие от монотерапии антигистаминными препаратами оказывает более благоприятные эффекты на композитные назальные симптомы, ринорею и чихание.

Фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина показана для лечения пациентов с АР и сопутствующей БА, пациентов с АР и выраженной эозинофилией, с преобладанием симптомов заложенности носа в отсутствие контроля на фоне терапии интраназальными ГКС и антигистаминными препаратами. Кроме того, фиксированная

комбинация монтелукаста и левоцетиризина (Монтлезир) может быть рекомендована пациентам с деформацией носовой перегородки, а также пациентам с непереносимостью интраназальных препаратов или нежеланием применять их.

В заключение профессор В.М. Свистушкин отметил, что алгоритм ведения больных АР обязательно включает наблюдение ЛОР-врача. Во многом это обусловлено высоким процентом структурных нарушений полости носа, таких как деформация перегородки носа, булла или парадоксальный изгиб средней носовой раковины, деформация и гипертрофия крючковидного отростка. Согласно данным исследований, деформация перегородки носа часто встречается у пациентов с АР в отсутствие эффекта от медикаментозного лечения. Если эффект от консервативного лечения АР не достигнут, необходимо провести эндоскопическое обследование для выявления типов деформации и определения показаний к хирургической коррекции<sup>21</sup>. Эффективным средством консервативной терапии АР может стать фиксированная комбинация левоцетиризина и монтелукаста (Монтлезир).

## Заключение

**В**ыбор рациональной тактики диагностики и лечения аллергических заболеваний дыхательных путей существенно улучшает прогноз заболевания. Применение пациентами с АР и БА комбинированного препарата Монтлезир (монтелукаст + левоцетиризин), направленного на блокирование ключевых медиаторов воспаления, позволяет эффективно снижать выраженность клинических симптомов, уменьшать риск развития серьезных осложнений, достигать контроля заболевания и повышать качество жизни пациентов. 🌟

<sup>21</sup> Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, Cardenas-Escalante P. et al. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 95. P. 145–154.