



# Использование фиксированной комбинации монтелукаста/левоцетиризина в терапии аллергического ринита

С.А. Реброва, М.А. Будковая, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Александровна Реброва, svetlanrebrov@yandex.ru

Для цитирования: Реброва С.А., Будковая М.А. Использование фиксированной комбинации монтелукаста/левоцетиризина в терапии аллергического ринита // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 18. С. 46–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-18-46-48

*При аллергическом рините широко используются антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В статье представлен клинический случай эффективного использования фиксированной комбинации монтелукаста/левоцетиризина у пациента с аллергическим ринитом.*

**Ключевые слова:** *аллергический ринит, антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, фиксированная комбинация монтелукаста/левоцетиризина*

## Введение

Аллергический ринит (АР) относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательной системы. Им страдает значительная часть населения (до 500 млн) земного шара [1].

Аллергический ринит – заболевание, в основе которого лежит опосредованное иммуноглобулином Е аллергическое воспаление, связанное с воздействием аллергенов у генетически предрасположенных лиц. Лейкотриены и гистамин считаются одними из основных и изученных медиаторов аллергического воспаления.

Антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов давно и успешно применяются при аллергических заболеваниях, в том числе при АР. Фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина может также успешно применяться в терапии пациентов с аллергическими заболеваниями.

## Значение гистамина и лейкотриенов в аллергическом воспалении

Открытые в конце 1970-х гг. лейкотриены (LT), в частности цистеиновые (в их структуре присутствует цистеин), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, представляют собой липидные медиаторы воспаления, синтезируемые из арахидоновой кислоты через 5-липооксигеназный путь. Основными источниками лейкотриенов служат эозинофилы, тучные клетки, базофилы, макрофаги [2–5]. Известно три типа рецепторов цистеиновых лейкотриенов (CysLT<sub>1</sub>-3). Основные провоспалительные эффекты цистеиновых лейкотриенов опосредуются через CysLT<sub>1</sub>, который экспрессируется на гладкомышечных клетках дыхательных путей, эозинофилах, В-клетках, Th<sub>2</sub>-лимфоцитах, стимулируя продукцию интерлейкина (ИЛ) 4 и ИЛ-13 и усиливая воспаление, тучных клетках, моноцитах и макрофагах [4, 5]. Лейкотриены вызывают ги-

персекрецию слизи, повышение проницаемости сосудов и отек тканей, спазм гладкой мускулатуры, рекрутирование эозинофилов, экспрессию ИЛ-33, активацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) [2, 4–8]. Цистеиновые лейкотриены играют ключевую роль в патогенезе как бронхиальной астмы (бронхоконстрикция, воспаление дыхательных путей, гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей), так и аллергического ринита, вызывая секрецию слизи, отек слизистой оболочки, участвуют в ранней и поздней фазе аллергических реакций [4, 9]. Провоспалительные эффекты лейкотриенов недостаточно контролируются глюкокортикостероидами (ГКС) и требуют специфической направленности, в частности на CysLT<sub>1</sub>, для лучшего контроля аллергических заболеваний [10].

Гистамин – важный медиатор, играющий центральную роль в аллергическом воспалении. Он может обнаруживаться практически во всех тканях, особенно в дыхательных путях, коже, соединительной ткани и желудочно-кишечном тракте [11]. Высвобождение гистамина происходит в основном за счет дегрануляции тучных клеток и базофилов. Биологическое действие гистамина опосредуется через гистаминовые рецепторы H<sub>1</sub>–H<sub>4</sub>. Все реакции немедленной гиперчувствительности связаны с активацией H<sub>1</sub>-рецептора, который экспрессируется во многих тканях и клетках, включая нервы, дыхательный эпителий, эндотелиальные клетки, печеночные клетки, сосудистые гладкомышечные клетки, тромбоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты [12]. Гистамин вызывает повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний, усиление секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа, простагландинов, лейкотриенов, хемокинов. Кроме



того, гистамин регулирует созревание и активацию лейкоцитов, модулирует функции моноцитов, Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, В-клеток и дендритных клеток, усиливает секрецию  $T_2$ -цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13) и ингибирует продукцию  $T_1$ -цитокинов (интерферона гамма) [12, 13]. Гистамин влияет как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического воспаления.

### Роль антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии АР

Антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов часто используются при АР [14].  $H_1$ -антигистаминные препараты являются обратными агонистами гистаминового  $H_1$ -рецептора. Они препятствуют эффектам гистамина, обладают противовоспалительным эффектом, хотя он развивается медленно и по эффективности уступает назальным ГКС, влияют на ринорею, зуд, чихание (симптомы ранней фазы аллергического воспаления), заложенность носа, назальную гиперреактивность (симптомы поздней фазы воспаления).

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – высокоселективные антагонисты  $CysLT_1$ . Они могут назначаться при любой степени тяжести АР [14], оказывают противовоспалительное действие и влияют на симптомы ранней и поздней фазы аллергии. Клиническая эффективность антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов при сезонном и круглогодичном АР подтверждена результатами многочисленных исследований.

Монтелукаст и левоцетиризин являются широко используемыми терапевтическими средствами. На фармацевтическом рынке появилась фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина. Данные исследований показали, что безопасность фиксированной комбинации монтелукаста и левоцетиризина при хроническом АР сопоставима с таковой монтелукаста и левоцетиризина в отдельности [15]. При использовании комбинации отмечалось также более выраженное улучшение симптомов АР и качества жизни пациентов по сравнению с монотерапией монтелукастом и левоцетиризином [15–18].

### Клинический случай

Пациент К. 44 лет 21 сентября 2020 г. обратился в клинику Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи с жалобами на практически постоянное затруднение носового дыхания, зуд в глазах, слизистое отделяемое из носа, усиление при контакте с кошками (дома животных нет, но кошки есть у родственников, которых он посещает два-три раза в месяц) заложенности носа и выделений из носа, а также появление кашля уже после окончания непосредственного контакта с животными.

Из анамнеза известно, что наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. С детства страдает бронхиальной астмой и АР. При обследовании выявлена повышенная чувствительность к пылце деревьев, эпителию кошки, клещам домашней пыли. Более семи лет симптомов бронхиальной астмы и потребности в бронхолитиках короткого действия не отмечал. В 2013 г. оперирован по поводу коррекции носовой перегородки. Ухудшение течения АР наблюдалось на протяжении трех лет. Симптомы ри-

нита беспокоят постоянно. Не каждую ночь, но несколько раз в неделю пациент просыпается, чтобы воспользоваться Нафтизином. Практически шесть месяцев ежедневно использует Нафтизин до трех-четырех раз в сутки.

По назначению ЛОР-врача поликлиники по месту жительства получает Назонекс 200 мкг/сут (два месяца), Эриус 5 мг/сут (свыше месяца) и дополнительно самостоятельно использует одну таблетку Эриуса перед посещением родственников с кошкой.

В анамнезе курение более 15 лет, последние пять лет не курит.

Профессиональные вредности отрицает, работает менеджером в офисе.

Из сопутствующей патологии – аутоиммунный тиреоидит (получает L-тироксин 75 мг/сут), медикаментозный зутиреоз. При объективном обследовании состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые чистые. Пульс 76 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Дыхание жесткое, хрипов нет. Для определения выраженности нарушений назальной проходимости была проведена назальная пикфлоуметрия. Показатель составил 70 мл/мин. Исследование проводилось с помощью портативного назального пикфлоуметра In-check (норма от 100 до 300). Контроль бронхиальной астмы оценивали с помощью опросника АСQ-5 – 0,6 (0–0,75 – контролируемая бронхиальная астма, 0,75–1,5 – частично контролируемая, более 1,5 – неконтролируемая). Контроль симптомов АР определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8 (менее 2 – контролируемое течение, от 2 до 5 – частично контролируемое, более 5 – неконтролируемое течение). Показатели спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 4,64 (99,3%), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 3,60 (93,7%), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 77,66 (94,4%). После ингаляции сальбутамола 400 мкг – ФЖЕЛ – 4,65 (99,5%), ОФВ<sub>1</sub> – 3,72 (96,6%), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 79,91 (97,1%). Спирограмма в пределах нормы, проба с бронхолитиком отрицательная. В клиническом анализе крови уровень эозинофилов составил 260 клеток/мкл. Заключение ЛОР-врача: хронический персистирующий аллергический ринит.

Диагноз: бронхиальная астма аллергическая, легкое, контролируемое течение. Хронический персистирующий аллергический ринит среднетяжелого, неконтролируемого течения, пыльцевая, эпидермальная, бытовая сенсibilизация. Рекомендованы гипоаллергенный быт, избегание контакта с кошками, Назонекс 200 мкг/сут, отказ от деконгестантов, Монтелезир 10/5 мкг один раз в сутки в течение трех месяцев. Во время повторного визита 27 октября 2020 г. отмечалась положительная динамика: носовое дыхание улучшилось, сократилась потребность в Нафтизине до одного-двух раз в неделю, отсутствовали ночные пробуждения и зуд в глазах. Пациент продолжает навещать родственников, у которых имеются кошки, но перед визитом Эриус не принимает. Симптомы ринита не усиливаются, кашель также не беспокоит. Показатель назальной пикфлоуметрии – 120 мл/мин (норма), ВАШ – 4 – частично контролируемый АР, АСQ-5 – 0 – контроль бронхиальной астмы.

Рекомендовано продолжать терапию.


Таким образом, у пациента со среднетяжелым АР и коморбидной бронхиальной астмой легкого течения



добавление к терапии фиксированной комбинации монтелукаста и левоцетиризина (Монтлезир) способствовало улучшению клинического течения и контроля АР. На фоне терапии уменьшилась выраженность симптомов, объективно улучшилась назальная проходимость (нормальные показатели назальной пикфлоуметрии), показатель по ВАШ снизился с 8 до 4, уменьшилась гиперреактивность дыхательных путей (отсутствие кашля после контакта с кошкой), значимо сократилась потребность в деконгестантах с ежедневного приема до

одного-двух раз в неделю, при этом течение бронхиальной астмы не ухудшилось.

## Заключение

Фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина (Монтлезир) представляется перспективной в терапии АР, поскольку улучшает контроль АР и может положительно влиять на контроль коморбидной бронхиальной астмы. Кроме того, фиксированная комбинация призвана повысить приверженность пациентов терапии. 

## Литература

1. WAO White Book on Allergy, 2011 // [www.worldallergy.org](http://www.worldallergy.org) (дата обращения 04.04.2020).
2. Peters-Golden M., Gleason M.M., Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2006. Vol. 36. № 6. P. 689–703.
3. Montuschi P., Peters-Golden M. Leukotriene modifiers for asthma treatment // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 12. P. 1732–1741.
4. Jo-Watanabe A., Okuno T., Yokomizo T. The role of leukotrienes as potential therapeutic targets in allergic disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 14. P. 3580.
5. Peebles R.S., Aronica M.A. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma // *Clin. Chest Med.* 2019. Vol. 40. № 1. P. 29–50.
6. Sokolowska M., Rovati G.E., Diamant Z. et al. Current perspective on eicosanoids in asthma and allergic diseases: EAACI Task Force consensus report, part I // *Allergy*. 2021. Vol. 76. № 1. P. 114–130.
7. Samuchiwal S.K., Boyce J.A. Role of lipid mediators and control of lymphocyte responses in type 2 immunopathology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141. № 4. P. 1182–1190.
8. Trinh H.K.T., Lee S.-H., Cao T.B.T., Park H.-S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments // *Expert. Rev. Respir.* 2019. Vol. 13. № 12. P. 1169–1178.
9. Liu M., Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases // *Allergol. Int.* 2015. Vol. 64. № 1. P. 17–26.
10. Ulrik C.S., Diamant Z. Add-on montelukast to inhaled corticosteroids protects against excessive airway narrowing // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 4. P. 576–581.
11. Klimek L., Casper I., Wollenberg B. et al. Histamine receptors in chronic inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses // *HNO*. 2019. Vol. 67. № 5. P. 389–400.
12. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H. et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 1873.
13. Akdis C.A., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses // *Chem. Immunol. Allergy*. 2008. Vol. 94. P. 67–82.
14. Клинические рекомендации. Аллергический ринит 2020 // [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru) (дата обращения 14.12.2020).
15. Kim M.K., Lee S.Y., Hae-Sim 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.
16. Mahatme M.S., Dakhale G.N., Tadke K. et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: a randomized, double-blind clinical trial // *Indian J. Pharmacol.* 2016. Vol. 48. № 6. P. 649–653.
17. Adsule S.M., Misra D. Long term treatment with montelukast and levocetirizine combination in persistent allergic rhinitis: review of recent evidence // *J. Indian Med. Assoc.* 2010. Vol. 108. № 6. P. 381–382.
18. Kim S., Ko J.W., Kim J.R. Comparison of the pharmacokinetics and tolerability of montelukast/levocetirizine administered as a fixed-dose combination and as separate tablets // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 56. № 9. P. 443–450.

## Using a Fixed Combination of Montelukast/Levocetirizine in the Therapy of Allergic Rhinitis

S.A. Rebrova, M.A. Budkovaya, PhD

*Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech*

Contact person: Svetlana A. Rebrova, [svetlanrebrov@yandex.ru](mailto:svetlanrebrov@yandex.ru)

*Antihistamines and antagonists of leukotriene receptors are widely used in the treatment of allergic rhinitis. This article looks at the clinical example of the effective use of a fixed combination of montelukast/levocetirizine in a patient with allergic rhinitis.*

**Key words:** allergic rhinitis, antihistamines, antagonists of leukotriene receptors, a fixed combination of montelukast/levocetirizine