

# Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом

С.В. Старостина<sup>✉</sup>, А.В. Толданов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных в мире заболеваний, в основе которого лежит иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованное воспаление, развивающееся после контакта с различными аллергенами. Около 40% людей страдают теми или иными аллергическими заболеваниями, у каждого 3-го жителя Земли отмечаются симптомы АР и у каждого 10-го – бронхиальной астмы. Согласно классификации ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) АР разделяют по характеру, тяжести и стадии течения; для контроля симптомов АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Группы используемых препаратов включают в себя: системные или топические блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, интраназальные (ИнГКС) и системные глюкокортикостероиды, стабилизаторы тучных клеток (интраназальные кромоны), М-холиноблокаторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Лекарственные препараты не дают стойкого эффекта после их отмены, поэтому при персистирующей форме АР лечение должно быть длительным; способы применения – чаще пероральный или интраназальный. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИнГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов АР. Преимуществом ИнГКС перед пероральными является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. На основании данных ряда исследований продемонстрированы преимущества использования ИнГКС, в частности флутиказона пропионата, при АР.

**Ключевые слова:** классификация ARIA, аллергический ринит, интраназальные кортикостероиды

**Для цитирования:** Старостина С.В., Толданов А.В. Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2021;23(12):950–955. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201301

REVIEW

## Intranasal corticosteroid use in patients with allergic rhinitis

Svetlana V. Starostina<sup>✉</sup>, Alexey V. Toldanov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in the world, which is based on IgE-mediated inflammation that develops after exposure to various allergens. About 40% of people suffer from the same or other allergic diseases, every third inhabitant of the Earth has symptoms of AR and every tenth has bronchial asthma. According to the ARIA classification, ARs are divided: by the nature of the flow, by the severity of the flow and by the stage of the flow; for symptoms, the proposed therapy, consisting of sequential steps. Groups of drugs include: systemic or topical blockers of histamine H<sub>1</sub> receptors, intranasal and systemic corticosteroids, mast cell stabilizers (intranasal cromones), M-antagonists, antagonists of leukotriene receptors. Medicines do not give a lasting effect after their cancellation, therefore, with persistent AR, treatment should be prolonged; methods of application – more often oral or intranasal. The advantages of the pharmacological antiallergic effect of InHCS are the simultaneous inhibition of both the early and late phases of the allergic response and the inhibition of all AR symptoms. The advantage of InHCS over oral administration is the minimal risk of developing systemic side effects against the background of the creation of adequate concentrations of the substance in the nasal mucosa, which allows to control the symptoms of AR. Based on data from a number of studies, the advantages of intranasal corticosteroids for AR, in particular fluticasone propionate, are used.

**Keywords:** ARIA classification, allergy rhinitis, intranasal glucocorticosteroids

**For citation:** Starostina SV, Toldanov AV. Intranasal corticosteroid use in patients with allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2021;23(12):950–955. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201301

## Введение

Аллергия представляет собой большую медико-социальную проблему: около 40% людей страдают теми или иными аллергическими заболеваниями, у каждого 3-го жителя Земли отмечаются симптомы аллергического ринита (АР) и у каждого 10-го – бронхиальной астмы. По статистике, за последние 10 лет темпы роста аллергических заболеваний

удвоились, и они стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости во многих странах мира [1, 2].

Согласно классификации ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) АР – это заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованное воспаление, развивающееся после контакта с различными аллергенами [3–5]. Эпидемиологи-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Старостина Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina\_sv@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7165-1308

**Толданов Алексей Владимирович** – зав. операционным блоком, ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: toldanov@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6164-8594

✉ **Svetlana V. Starostina** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina\_sv@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7165-1308

**Alexey V. Toldanov** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: toldanov@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6164-8594

ческие исследования в популяции свидетельствуют о том, что в развитых странах АР страдают от 10 до 30% людей. АР относится к числу наиболее распространенных заболеваний и имеет постоянную тенденцию к росту в экономически развитых странах [6]. В Европе и США АР встречается примерно у 20% населения [7]. По данным официальной статистики, распространенность АР, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и не отражает в полной мере масштабы данного заболевания [8], что подтверждает актуальность проблемы АР [9]. Как известно, АР тесно связан с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. У 45–60% пациентов с АР развивается в дальнейшем бронхиальная астма, а у 50–70% – сочетание АР с бронхиальной астмой [10]. Это сочетание усугубляет тяжесть заболевания и влияет не только на эффективность лечения, но и на качество жизни больного, ограничивая его физические и социальные возможности. Нередко у пациентов с АР, диагностированным еще в детском возрасте, в дальнейшем развивается полипозный риносинусит, характеризующийся образованием и рецидивирующим ростом полипов [11].

### Этиология

Причиной развития АР является воздействие на организм аллергенов различного происхождения. Классифицируют аллергены по способам поступления в организм, происхождению и встречаемости в различных условиях. К наиболее частым аллергенам относятся: аллергены клещей домашней пыли (семейства *Pyroglyphidae*; *Dermatophagoides pteronissmus*, *farinae* и *microceras*; *Euroglyphus*), эпидермальные аллергены домашних животных, насекомых и плесневых грибов. Аллергены могут проникать в организм через желудочно-кишечный тракт (пищевые, лекарственные), кожу и слизистые оболочки (в составе мазей, кремов) и при парентеральном введении [12]. Факторами риска, приводящими к развитию или обострению АР, могут являться холодное воздействие, острая пища, эмоциональные нагрузки, стрессовые ситуации и др. [13, 14].

### Патогенез АР

Является классической моделью IgE-зависимой аллергической реакции. У лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, возникает повышенная чувствительность к причинно-значимому аллергену, впервые попавшему в организм. При повторном воздействии на уже sensibilized организм аллерген соединяется с образовавшимися аллерген-специфическими IgE-антителами, далее активируются тучные клетки, которые выделяют гистамин, лейкотриены, простагландины. В развитии аллергической реакции выделяют две фазы, раннюю и позднюю. Повышение содержания гистамина – главный этап в ранней фазе развития АР, развивающейся через несколько минут после воздействия аллергена: появляются зуд в полости носа, чиханье, отделяемое из носа. Именно на этом этапе увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит вазодилатация, нарастают отек и ринорея. На поздней стадии АР, через 4–6 ч после начала контакта, у sensibilized лиц лимфоциты начинают выделять цитокины (интерлейкины – ИЛ-3, 4, 5, GM-CSF), которые стимулируют продукцию IgE плазматическими клетками, вызывают пролиферацию тучных клеток и эозинофилию в собственном слое слизистой оболочки [12, 13].

### Классификация

На сегодняшний день АР классифицируются по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. В последние годы принята классификация ринитов по

фенотипам, предложенная согласительным документом по АР – International Consensus statement on Allergy and Rhinology – ICAR (2018 г.), учитывающая тяжесть и срок заболевания, а также схожесть симптомов, эффективность и контроль терапии. Ринит подразделяют на фенотипы – неаллергический и аллергический. Выделяют следующие формы АР: сезонный АР (САР) и круглогодичный АР (КАР). САР возникает вследствие сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам (чаще к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов). КАР в подавляющем большинстве развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, эпидермальным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при длительном их приеме, а также к профессиональным аллергенам.

Согласно классификации ARIA (2003, 2019 г.) АР разделяют:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в год) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в год);
- по тяжести течения: легкая степень АР (у пациента присутствуют лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя степень (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом); тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения);
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии [2, 3, 5].

### Диагностика АР

Включает в себя сбор анамнеза, в том числе генеалогического; физикальный осмотр, эндоскопию полости носа; по показаниям – исследование функционально-диагностических параметров, рентгенография, компьютерная томография; постановка кожных проб (скарификационным методом или методом прик-теста); исследование секрета полости носа; исследование периферической крови, уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови. Эндоскопическая картина отличается обильным отделяемым водянистого характера в полости носа, бледностью или цианотичностью (симптом Воячека) слизистой оболочки носа, а также ее отеком. При отягощенном аллерго-анамнезе проводятся кожные пробы с аллергенами, провокационный тест со специфическими аллергенами, определение уровня специфических IgE-антител; цитологическое исследование секрета полости носа на наличие эозинофилов, общий анализ крови [13, 15]. Дифференциальная диагностика АР обычно проводится с острым ринитом при острых респираторных вирусных заболеваниях, вазомоторным ринитом, медикаментозным ринитом, неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом.

### Клиническая картина

Выделяют следующие основные симптомы АР: ринорею (обильные водянистые выделения из носа), чиханье (часто приступообразное, обычно возникающее в утренние часы), зуд (иногда ощущение жжения в носу), заложенность носа, снижение обоняния. Могут присутствовать дополнительные симптомы: гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа, носовые кровотечения из-за форсированного сморкания, боль в горле, покашливание, боль и треск в ушах, особенно при глотании; проявления аллергического тугоухости. Из общих неспецифических симптомов выделяют: слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, редко – повышение температуры.

## Лечение

Первым шагом в лечении АР являются выявление и устранение аллергена, однако для контроля симптомов и предупреждения более серьезных осложнений требуется медикаментозная терапия. До начала лечения уточняются степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), частоту возникновения симптомов. Все критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы ARIA [3, 5]. Для контроля симптомов АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Группы же используемых препаратов включают в себя: системные или топические блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и системные ГКС, стабилизаторы тучных клеток (интраназальные кромоны), М-холиноблокаторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Лекарственные препараты не дают стойкого эффекта после их отмены, поэтому при персистирующей форме АР лечение должно быть длительным; способы применения – чаще пероральный или интраназальный.

Принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии при переходе на ступень вверх (stepup) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (stepdown) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР:

- 1-я ступень – применяется один из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 2-я ступень – применяется один из указанных препаратов: предпочтительно ИнГКС, оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 3-я ступень – применяется комбинация ИнГКС с одним или более из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 4-я ступень – специалистами рассматривается терапия омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой, а также необходимость применения хирургического лечения пациентов [16].

На сегодняшний день при АР широко используются антигистаминные препараты II поколения, эффективные в отношении таких симптомов, как зуд, чиханье и ринорея. Данная группа препаратов характеризуется очень высоким сродством к  $H_1$ -рецепторам, быстрым началом действия, более продолжительным фармакологическим эффектом, отсутствием седативного действия, привыкания, связи приема препарата с приемом пищи. Однако оба поколения антигистаминных препаратов в меньшей степени эффективны в устранении симптома заложенности носа [14, 15].

Местные антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) в виде назального спрея и глазных капель рекомендуют при легких формах заболевания и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита; их преимущества – быстрое наступление эффекта и хорошая переносимость. Местные сосудосуживающие препараты не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита и могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [15].

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны (котибен, недокромил натрия и др.) используются чаще для профилактики САР и только при круглогодичных симптомах – для лечения, так как недостаточно купируют назальную обструкцию. Мембраностабилизирующий эффект кромонов развивается медленно (1–2 нед), другой их существенный недостаток – необходимость четырехразового применения. Разработанные ранее комбинированные

препараты антагонистов  $H_1$ -рецепторов и пероральных деконгестантов могут вызывать нервное возбуждение, подъем артериального давления, тахикардию [16].

## Применение топических кортикостероидов

Механизм действия назальных кортикостероидов включает связывание молекулы лекарственного средства с цитоплазматическим рецептором, тормозящим последовательность ответного элемента глюкокортикоидов, которые можно найти во многих промоторах генов, влияя, таким образом, на экспрессию соответствующих генов. Существует 5 механизмов ответа [17]:

- 1) прямая активация транскрипции гена;
- 2) прямое подавление транскрипции гена;
- 3) не прямое подавление транскрипции генов (посредством конкурентного связывания с факторами транскрипции);
- 4) индукция транскрипции ингибиторов факторов транскрипции;
- 5) дестабилизация матричной РНК выбранных генов для увеличения скорости их деградации.

Назальные кортикостероиды подавляют экспрессию многих генов, вовлеченных в воспаление, таких как ИЛ-1 $\beta$ , 2, 3, 4, 5, 8, 13, 16, интерферон  $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF, колониестимулирующий фактор CSF и фактор некроза опухоли. Кортикостероиды подавляют экспрессию молекулы МНС класса II на дендритных клетках, моноцитах и макрофагах, тем самым снижая их антигенную способность, а также молекул адгезии и хемокинов (например, MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, GRO- $\alpha$ /CXCL1, эотаксин, TARC/CCL17, RANTES), уменьшают высвобождение эозинофилов из костного мозга и препятствуют их выживанию (индуцированный GM-CSF, ИЛ-5, 3), вызывая их апоптоз. За счет повышения уровня кортикостероидов происходит производство активных форм кислорода и азота; они также уменьшают секрецию слизи и развитие воспалительного отека [17].

Процесс блокировки выработки слизи связан с кортикостероидами, ингибирующими экспрессию MUC-2 и MUC-5a-гена. Герметизация кровеносных сосудов, вызванная кортикостероидами, опосредована за счет повышенной экспрессии белков ZO-1,  $\beta$ -катенина и F-актина. Кроме того, назальные кортикостероиды являются сильными вазоконстрикторами, способствующими уменьшению отека и ринореи. Кортикостероиды не действуют на механизмы врожденного иммунного ответа. Клинически противовоспалительный эффект назальных кортикостероидов может развиваться в течение нескольких дней после первого приема, в то время как сосудосуживающий эффект обычно наблюдается от 2 до 20 мин после приема лекарства [17]. Благодаря биологической доступности и соответствующей концентрации внутри эффекторной ткани назальные кортикостероиды заметно превосходят пероральные препараты. Благодаря их высокой близости к рецепторам в месте введения противовоспалительный эффект не связан с системными побочными реакциями. Часть дозы, попадающая в желудочно-кишечный тракт в результате проглатывания, биотрансформируется при первом прохождении через печень перед попаданием в системный кровоток. Побочные эффекты обычно ограничены неприятными местными реакциями, такими как раздражение, чиханье, кровотечение, жжение в носу, сухость в носовой полости или першение в горле. Частота этих неблагоприятных реакций сопоставима с таковой, наблюдаемой для плацебо [17].

Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИнГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов АР. Преимуществом ИнГКС перед пероральными ГКС является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне

создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. Результаты клинических исследований и метаанализов позволяют считать их самыми эффективными средствами для лечения АР и рассматривать в качестве препаратов первого ряда. ИнГКС отличаются от системных ГКС липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови [18].

Экспертами проверена безопасность интраназальных препаратов. Из 42 исследований проанализировано 26: обнаружено, что назальные кортикостероиды хорошо переносятся и безопасны. Серьезные нежелательные явления не указаны, а незначительные имели легкую или среднюю степень тяжести. При объединении всех данных для метаанализа стало известно, что назальные кортикостероиды приводят к увеличению риска носового кровотечения по сравнению с плацебо. Отдельные исследования показали увеличение риска поражения перегородки. Назальные кортикостероиды не влияют на внутриглазное давление или помутнение хрусталика [19]. Это соответствует данным из систематического обзора N. Ahmadi и соавт. [20].

Проведено рандомизированное открытое исследование тройным перекрестным методом с целью сравнения фармакокинетического профиля и профиля безопасности трех интраназальных препаратов на основе флутиказона пропионата [21]. В исследовании приняли участие 60 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет, получавших разовую дозу флутиказона пропионата, превышающую терапевтическую в 2–4 раза (800 мкг: 8 инсуффляций по 50 мкг в каждый носовой ход однократно), одного из трех исследуемых препаратов в три отдельных приема с интервалом в 2–7 сут. Контроль концентрации флутиказона в плазме осуществлялся до и в течение суток после введения. Биоэквивалентность всех трех препаратов статистически достоверно подтверждена относительно периода от начала отсчета до последней обнаруживаемой концентрации флутиказона в плазме, времени для создания максимальной концентрации флутиказона в плазме, периода его полувыведения из плазмы [21].

Параметры безопасности включали в себя измерение основных показателей состояния организма, физическое обследование, электрокардиографию, стандартные клинические лабораторные анализы и регистрацию нежелательных явлений. Все три препарата переносились хорошо; наиболее часто встречающимися побочными явлениями были головная боль, назальный дискомфорт, носовое кровотечение и фарингит – слабой или средней интенсивности. При физикальном осмотре, клинико-лабораторном обследовании и по результатам электрокардиографии релевантных изменений не обнаружено [21].

Изучалась терапевтическая эквивалентность флутиказона пропионата: проведено рандомизированное многоцентровое (три центра) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 514 пациентов, имеющих САР с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, обоих полов в возрасте старше 12 лет, в период цветения [21]. Суточная доза флутиказона пропионата составила у всех пациентов в активной группе 200 мкг, продолжительность лечения – 14 дней. Критерием эффективности терапии было улучшение четырех основных назальных симптомов АР (заложенность носа, чиханье, ринорея, зуд в полости носа). Все три группы, получавшие активное лечение, показали статистически значимые и сходные улучшения назальных симптомов по сравнению с началом лечения и группой плацебо, существенных различий по эффективности трех препаратов не было (95% доверительный интервал;  $p=0,96$ ). Также не получено статистически достоверных отличий в типе, частоте или выраженности нежелательных явлений в ходе лечения [21].

A. Navle и соавт. (2016 г.) опубликовали 30-дневное параллельное проспективное простое слепое рандомизированное исследование по лечению 150 пациентов с АР в ЛОР-отделении больницы Кришны и Медицинском исследовательском центре Карад (Махараштра, Индия) с октября 2012 по декабрь 2014 г. В исследовании сравнивалась эффективность местного применения флутиказона пропионата и олопатадина гидрохлорида. Оба препарата были одинаково эффективны в уменьшении симптомов чиханья: олопатадин – на 91,01% и пропионат флутиказона – на 91,30%. Точно так же не было значительной разницы между этими двумя препаратами с точки зрения облегчения других симптомов, таких как зуд и слезотечение. Однако флутиказона пропионат был более эффективным (96,72%) в облегчении симптомов обструкции носа, чем олопатадина гидрохлорид (83,61%). Кроме того, флутиказона пропионат был эффективнее (98,36%), чем олопатадин (71,88%), в отношении симптома носового зуда при АР. Флутиказона пропионат снизил общие баллы симптомов (TSS) на 95,55% по сравнению с 85,07% при использовании назального спрея олопатадина гидрохлорида ( $p=0,00001$ ), что свидетельствует о значительной разнице между ними. В заключение авторы делают вывод о том, что антигистаминное средство олопатадина гидрохлорид и кортикостероид флутиказона пропионат, применяемые местно, одинаково эффективны для облегчения таких симптомов, как чиханье, слезотечение и зуд в глазах, ушах и небе. Олопатадин эффективен в уменьшении всех симптомов, за исключением обструкции носа и ринореи. Флутиказона пропионат превосходит олопатадин по облегчению большинства симптомов, включая неприятную заложенность носа, ринорею и носовой зуд [22].

A. Karaulov и соавт. (2019 г.) представили результаты собственного рандомизированного двойного слепого многоцентрового проспективного клинического исследования, в котором приняли участие 260 пациентов. Это исследование является прямым сравнением действия триамцинолона ацетонида и флутиказона пропионата при лечении КАР: клиническая эквивалентность однократных суточных доз 220 мкг триамцинолона ацетонида и 200 мкг флутиказона пропионата. Полученные результаты подтвердили данные ранних исследований в параллельных группах, показывающих одинаковую эффективность триамцинолона ацетонида и флутиказона пропионата в купировании назальных симптомов у пациентов с АР [23].

C. Ng и соавт. (2021 г.) представили результаты одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования, в котором оценивались объективные изменения носового воздушного потока у пациентов, принимающих лоратадин-PSE, флутиказон пропионат и плацебо, с документально подтвержденной чувствительностью к пыльце амброзии. Всего рандомизированы 82 участника, у которых пиковый носовой инспираторный поток (PNIF) измерен через 4 ч после воздействия пыльцы. Данное исследование показало, что, хотя пероральный прием лоратадина-PSE и интраназальный прием флутиказона пропионата облегчают симптомы АР, включая заложенность носа, они обладают разными механизмами действия и началом эффекта. Как было определено на основе измерений PNIF, однократная доза перорального лоратадина-псевдоэфедрина быстро и значительно улучшила носовой воздушный поток у пациентов с АР в ходе этого четырехчасового исследования по сравнению с таблеткой плацебо и назальным спреем флутиказона пропионата (12 и 15% соответственно;  $p<0,001$ ). Однако использование назального спрея флутиказона не привело к значительному улучшению по сравнению со спреем плацебо после первой дозы (14,79% против 9,74%;  $p=0,195$ ). Таким образом, лоратадин-псевдоэфедрин явился эффективным вариантом лечения для быстрого восстановления носового

воздушного потока у пациентов, которым необходимо быстрое облегчение симптомов АР. В то же время авторы констатировали, что спрей флутиказона пропионат обеспечивает оптимальный контроль симптомов при постоянном использовании – в течение как минимум нескольких дней, а не по мере необходимости [24].

В последнее время появляется все больше работ, посвященных новой формуле МР-AzeFlu, содержащей интраназальный антигистамин (азеластин гидрохлорид 137 мкг), интраназальный стероид (флутиказона пропионат 50 мкг) и вспомогательные вещества, доставляемые в виде единого спрея (0,137 мл) в каждую ноздрю 2 раза в день. P. Naahr и соавт. (2019 г.) представили многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Дании в период с ноября 2013 по июль 2014 г.: включены 170 пациентов с умеренно выраженными или тяжелыми симптомами АР. Авторы отметили быстрое и эффективное уменьшение симптомов АР с первого дня лечения, независимо от тяжести заболевания, фенотипа или возраста пациента. У 71,4% пациентов достигнуто хорошо контролируемое пороговое значение по визуальной аналоговой шкале к последнему дню лечения [25]. R. Weissenbruch и соавт. (2020 г.) также опубликовали хорошие результаты использования МР-AzeFlu у 1103 пациентов с САР и КАР с умеренными и тяжелыми симптомами: многоцентровое проспективное исследование проведено в шести европейских странах (Австрия, Германия, Чешская Республика, Венгрия, Нидерланды и Ирландия). Период набора длился 14 мес – с 21.02.2018 по 30.04.2019. Оценивали изменения качества сна и проблемы с повседневной работой с использованием визуальной аналоговой шкалы для всех исследуемых. Данные показали, что использование МР-AzeFlu уменьшило выраженность симптомов АР, улучшило качество жизни пациента (повлияв на сон и повседневную активность). Авторы рекомендуют препарат в качестве терапии 1-й линии для пациентов с АР [26].

### Заключение

ARIA подтверждает ключевую роль ИнГКС в лечении пациентов с АР и рекомендует данную группу препаратов при сезонной и круглогодичной его формах, в том числе в комбинации с пероральными H<sub>1</sub>-антигистаминными препаратами [27]. ИнГКС высокоэффективны в устранении заложенности носа и восстановлении носового дыхания, снимают сопутствующие воспаление слизистой оболочки носа и ринорею. Современный алгоритм фармакотерапии АР, рекомендованный международными согласительными документами, позволяет врачу гарантировать контроль над симптомами заболевания, обеспечивая тем самым высокое качество жизни пациенту.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

- Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;8:33-6 [Karпова EP, Baratashvili AD. Phenotypic classification of rhinitis and major treatment approaches. *RMJ. Medical Review.* 2019;8:33-6 (in Russian)].
- Bousquet J, Demoly P, Allaert FA, et al. Validation of the classification of ARIA. *Allergy.* 2003;58(7):672-5. DOI:10.1034/j.1398-9995.2003.t01-1-00202.x
- Протокол ведения больных. Аллергический ринит (утв. Минздравсоцразвития РФ 28.04.2006); с. 1-79 [Protokol vedeniia bol'nykh. Alergicheskii rinit (utv. Minzdravsotsrazvitiia RF 28.04.2006); p. 1-79 (in Russian)].
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl.):S147-334. DOI:10.1067/mai.2001.118891
- Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy.* 2019;74(7):1219-36. DOI:10.1111/all.13701
- Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest.* 2002;121(4):1308-16. DOI:10.1378/chest.121.4.1308
- Ильина Н.И. Аллергический ринит. *Consilium Medicum.* 2000;2(8):338-43 [Ilyina NI. Allergic rhinitis. *Consilium Medicum.* 2000;2(8):338-43 (in Russian)].
- Балаболкин И.И. Аллергические риниты у детей. *Аллергология.* 2000;3:34-8 [Balabolkin II. Alergicheskie rinity u detei. *Allergologia.* 2000;3:34-8 (in Russian)].
- Смирнова Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний у детей. М., 2004; с. 64 [Smirnova GI. Antihistaminnye preparaty v lechenii allergicheskikh zabolevanii u detei. Moscow, 2004; p. 64 (in Russian)].
- Черняк Б.А., Тиаренкова С.В., Буйнова С.Н. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в различных возрастных группах. *Аллергология.* 2002;2:3-9 [Chernyak BA, Tiarenkova SV, Buynov SN. Alergicheskie rinity v Vostochnoi Sibiri: rasprostranennost', etiologicheskaiia kharakteristika i vzaimosviaz' s bronkhial'noi astmoi v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. *Allergologia.* 2002;2:3-9 (in Russian)].
- Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):209-14. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62468-4
- Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита. *РМЖ.* 2003;12:718 [Luss LV. Etiologiya, patogenez, problemy diagnostiki i lecheniia allergicheskogo rinita. *RMZh.* 2003;12:718 (in Russian)].
- Лопатин А.С., Гушин И.С., Пискунов Г.З., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium Medicum.* 2001;3(9):33-44 [Lopatin AS, Gushchin IS, Piskunov GZ, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum.* 2001;3(9):33-44 (in Russian)].
- Старостина С.В., Волкова К.Б., Сергеева Н.В. Роль блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов в комплексном лечении пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2018;21:56-60 [Starostina SV, Volkova KB, Sergeeva NV. The role of histamine H<sub>1</sub> receptors in the complex treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskyi sovet.* 2018;21:56-60 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-21-56-60
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А. Современные антигистаминные препараты: на чем остановить выбор. *Дыхание. Пульмонология и аллергология.* 2012; 2: 28 [Ovchinnikov AYU, Panyakina MA. Sovremennyye antigistaminnye preparaty: na chem ostanovit' vybor. *Dykhaniye. Pul'monologiya i allergologiya.* 2012;2:28 (in Russian)].
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children 1999–2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics.* 2008;122(2):e323-e329. DOI:10.1542/peds.2008-0498
- Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. Red. B. Samoliński, M. Arcimowicz. *Allergologia Polska.* 2013;1:1-167.
- Muganurmah CS, Curry AL, Schindzielorz AH. Causality Assessment of Olfactory and Gustatory Dysfunction Associated with Intranasal Fluticasone Propionate: Application of the Bradford Hill Criteria. *Adv Ther.* 2018;35(2):173-90. DOI:10.1007/s12325-018-0665-5
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Топические глюкокортикостероиды в лечении больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2019;8:94-7 [Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Smirnov IV. Topical glucocorticosteroids in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskyi sovet.* 2019;8:94-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-8-94-97
- Ahmedi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* 2015;53(4):290-302. DOI:10.4193/Rhino15.020

21. Handley D, Magnetti A, Higgins A. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert Opin Investig Drugs*. 1998;7(7):1045-54. DOI:10.1517/13543784.7.7.1045
22. Havle A, Jain V, Ahmed MF, et al. Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):MC04-MC07. DOI:10.7860/JCDR/2016/20810.9120
23. Karaulov AV, Vylegzhaniina T, Ovchinnikov A, et al. Triamcinolone Acetonide versus Fluticasone Propionate in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Parallel-Group Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(2):142-51. DOI:10.1159/000497160
24. Ng CC, Romaikin D, Steacy LM, et al. Comparative nasal airflow with loratadine-pseudoephedrine and fluticasone nasal spray for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):342-348.e2. DOI:10.1016/j.anai.2021.05.001
25. Haahr PA, Jacobsen C, Christensen ME. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Denmark. *International Forum of Allergy & Rhinology. Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(4):388-95. DOI:10.1002/alar.22258
26. Van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G, et al. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2020;13:633-45. DOI:10.2147/JAA.S277734
27. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 15.11.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU