

Интраназальный флутиказона пропионат в фармакотерапии аллергического ринита

Н.Г. Астафьева^{✉1}, И.В. Гамова¹, Д.Ю. Кобзев², И.А. Перфилова¹, Е.Н. Удовиченко¹, Л.В. Алешина¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²Лидс Тринити университет, Школа здравоохранения и социальных наук, Великобритания

Аннотация

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний и как зонтичный диагноз используется для пациентов с разными клиническими фенотипами заболевания (аллергический, неаллергический, инфекционный и др.). Признавая высокое социально-экономическое бремя болезни и сложности выбора оптимальной терапии, важно акцентировать внимание на междисциплинарных взаимодействиях, что нашло отражение в современных клинических рекомендациях, созданных экспертами ARIA, EAACI, EPOS и национальными профессиональными обществами. Пациенты с симптомами ринита нередко занимаются самолечением, пользуются советами работников аптек, получают рекомендации врачей первичного звена в амбулаторной практике; лишь часть больных попадают к специалистам (ЛОР или аллерголог-иммунолог), поэтому при многих клинических ситуациях критерии контроля болезни (симптомы, качество жизни, объективные измерения) не достигаются. В настоящее время международными сообществами разработаны инновационные терапевтические подходы, основанные на знании фенотипов/эндотипов ринита для достижения контроля. Врачам как первичной, так и специализированной помощи предлагается использовать ступенчатую терапию. В современном подходе к лечению на основании контроля симптомов заболевания самыми эффективными противовоспалительными препаратами для длительного контроля ринита, особенно среднетяжелого/тяжелого течения, считаются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). Хорошо доказанная эффективность ИнГКС и их преимущества перед другими классами препаратов делают их терапией 1-й линии в лечении аллергического ринита (уровень доказательности А), а также препаратами выбора для неаллергического ринита, риносинуситов. В представленном обзоре обсуждается один из востребованных ИнГКС – флутиказона пропионат, который в течение многих лет является основой лечения аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, фармакотерапия, интраназальные кортикостероиды, флутиказона пропионат

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Алешина Л.В. Интраназальный флутиказона пропионат в фармакотерапии аллергического ринита. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 421–429. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201059

REVIEW

Intranasal fluticasone propionate in the pharmacotherapy of allergic rhinitis

Natalia G. Astafieva^{✉1}, Inna V. Gamova¹, Denis Yu. Kobzev², Irina A. Perfilova¹, Ekaterina N. Udovichenko¹, Lybov V. Aleschina¹

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Leeds Trinity University, School of Health and Social Sciences, UK

Abstract

Rhinitis is one of the most common diseases and this term is used as an umbrella diagnosis for patients with different clinical phenotypes of the disease (allergic, non-allergic, infectious, etc.). Recognizing the high socio-economic burden of the disease and complexities of choosing an optimal therapy, it is important to focus on interdisciplinary interactions, which are reflected in modern clinical guidelines created by experts from ARIA, EAACI, EPOS, as well as national and professional societies. Patients with rhinitis symptoms often self-medicate, use the advice of pharmacist, receive

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Астафьева Наталья Григорьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Гамова Инна Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: innapris@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0128-5883

Кобзев Денис Юрьевич – проф., Лидс Тринити университет, Школа здравоохранения и социальных наук. E-mail: d.kobzev@leedstrinity.ac.uk; ORCID: 0000-0001-8553-8704

Перфилова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Удовиченко Екатерина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782x

Алешина Любовь Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: lubov-sk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3281-7379

✉ **Natalia G. Astafieva** – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Inna V. Gamova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: innapris@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0128-5883

Denis Yu. Kobzev – PhD, Prof., Director of Business Education, Leeds Trinity University, School of Health and Social Sciences. E-mail: d.kobzev@leedstrinity.ac.uk; ORCID: 0000-0001-8553-8704

Irina A. Perfilova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Ekaterina N. Udovichenko – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782x

Lybov V. Aleschina – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: lubov-sk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3281-7379

recommendations from general practitioners in outpatient practice, and very few patients get specialists (ENT or allergist-immunologist) advice; herefore, in many cases, optimal criteria for disease control (symptoms, quality of life, objective measurements) cannot be achieved. Currently international professional communities have developed innovative therapeutic approaches based on knowledge of the phenotypes/endotypes of rhinitis to achieve such a control. Physicians in both primary and specialized care are encouraged to use step therapy. This approach to treatment is based on the control of disease symptoms, and intranasal corticosteroids (InGCS) are considered to be the most effective anti-inflammatory drugs for long-term control of rhinitis, especially in moderate-severe/severe cases. This well-proven efficacy of InGCS and their advantages over other classes of drugs make them the first-line therapy in the treatment of allergic rhinitis (evidence level A), as well as the drugs of choice for non-allergic rhinitis and rhinosinusitis. This review discusses fluticasone propionate, one of the in-demand InGCS, which has been the cornerstone of the treatment of allergic rhinitis for many years.

Keywords: allergic rhinitis, pharmacotherapy, intranasal corticosteroids, fluticasone propionate

For citation: Astafieva NG, Gamova IV, Kobzev DYU, Perfilova IA, Udovichenko EN, Aleschina LV. Intranasal fluticasone propionate in the pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 421–429. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201059

Введение

Риниты рассматриваются как приоритетная междисциплинарная медико-социальная проблема в силу их высокой распространенности в популяции (до 20–40%), изнурительных симптомов, влияния на когнитивную функцию, работоспособность, школьную успеваемость [1–6]. Коморбидность с астмой, atopическим дерматитом/экземой, пищевой аллергией, конъюнктивитом и другими заболеваниями, вовлеченность в патологический процесс околоносовых пазух, растущие расходы на медицинское обслуживание с участием аллергологов, ЛОР-врачей, педиатров, терапевтов, пульмонологов, семейных врачей, врачей общей практики (ринит является одной из 10 наиболее частых причин обращения к врачам) не оставляют сомнений в том, что для выбора лучших стратегий лечения разных клинических фенотипов ринитов требуется интеграция знаний и внедрение в повседневную клиническую практику основанных на доказательной медицине предложений новых консенсусных документов, позиционных статей, клинических рекомендаций [7–11].

Обновленные версии клинических рекомендаций, позиционных документов, соответствующих критериям доказательной медицины, основанных на фактических данных, опубликованных в последние годы, включая новый тип клинического руководства с использованием современных мобильных технологий – MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis – Система надзора над аллергическим ринитом и астмой MACVIA-ARIA, проект по внедрению комплексных путей медицинской помощи на основе индивидуальных мобильных приложений для врачей и пациентов) и EPOS 2020, детально описывают проблемы терминологии, классификации, диагностики, фенотипирования ринитов, клинических характеристик отдельных фенотипов/эндотипов, возможных патофизиологических маркеров, основные алгоритмы терапии гетерогенного ринита [12, 13].

Признавая важность мер по выявлению триггеров обострения, элиминации аллергена, использования болезнью-модифицирующих методов лечения (аллерген-специфическая иммунотерапия; при тяжелых клинических формах – моноклональные антитела – генно-инженерные биологические препараты), в данном обзоре авторы более подробно рассмотрят терапию только таким интраназальным глюкокортикостероидом (ИнГКС), как флутиказона пропионат (ФП), которая имеет существенное значение для контроля симптомов аллергического ринита (АР).

Риниты. Критерии контроля. Оценочные инструменты. Визуальная аналоговая шкала. Алгоритмы терапии

Как следует из определения заболевания, ринит – это воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется носовыми симптомами, включая ринорею (переднюю или заднюю), чиханье, заложенность и/или зуд носа. Самая известная форма неинфекционного ринита – это АР, связанный с опосредованным иммуноглобулином Е (IgE) иммунным ответом против аллергенов [14].

Однако у значительной группы больных с ринитом аллергия не выявляется, и они образуют очень разнородную популяцию пациентов с неаллергическим ринитом (НАР). НАР – это неIgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами. Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т.д. (медикаментозный, профессиональный, гормональный, ирритантный – вызванный раздражением ринит и идиопатический ринит с неустановленной причиной) [15]. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллерген-специфические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются [16–18].

Если воспаление слизистой оболочки носа распространяется на слизистую околоносовых пазух, используется термин «риносинусит» (РС). Помимо симптомов ринита РС характеризуется постназальным подтеканием, давлением в проекции околоносовых пазух на лице и уменьшением или потерей обоняния. Данные о распространенности РС очень вариабельны: заболеваемость острыми РС (ОРС) колеблется от 1–2 до 18%, а распространенность хронического РС (ХРС) в мире составляет в среднем $11,61 \pm 5,47\%$ (от минимального показателя 1,01% до максимального показателя 57,6%) [13, 19, 20].

Если рассматривать верхние дыхательные пути (ВДП) как функциональную единицу респираторного тракта, от которой зависит нормальная физиология всей дыхательной системы, то становится понятной необходимость обеспечения контроля за острыми и хроническими заболеваниями в этой области.

В клинической медицине для многих хронических заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ревматоидного артрита и т.д.) широко используется концепция «лечение до достижения цели», при этом выбираются определенные показатели, позволяющие определить достижение ремиссии, снижение риска осложнений и др.

Концепция контроля над болезнью для выбора оптимальной терапии давно и успешно используется в аллергологии, например при бронхиальной астме. Для ринита также предложены инструменты контроля симптомов, качества жизни, тяжести болезни, например CARAT (Control of allergic rhinitis and asthma test – тест контроля АР и астмы), RCAT (Rhinitis control assessment test – тест оценки контроля ринита), ARCT (Allergic rhinitis control test – тест оценки контроля АР) [21].

Интегральная оценка контроля АР, прошедшая валидацию, предложенная разработчиками группы PRACTALL на основе оценки симптомов, качества жизни и объективных измерениях [22], представлена в табл. 1.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что только 38,4% пациентов имеют контролируемый АР [23].

Для достижения контроля над болезнью используется ступенчатая терапия, которая предлагает достижение максимального эффекта с помощью минимальных доз препаратов, использование оптимальных комбинаций препаратов и преимущество терапии (табл. 2).

Таблица 1. Интегральная оценка контроля ринита с учетом субъективных и объективных параметров [22]

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затек)
Качество жизни	Нет нарушений сна
	Нет нарушений дневной активности (учеба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»*
	Если доступны объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости (передняя активная риноманометрия)
- Критерии оцениваются за последние 4 нед до консультации - Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита - Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля - Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и может быть рассмотрена терапия step-up - Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед.	
*Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 с.	

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии АР

Иммунотерапия			
Контроль за факторами окружающей среды			
Базисная терапия (1–4-я ступени)			
1-я	2-я	3-я	4-я (спецпомощь)
Одно из: • оральные Н ₁ -АГП • интраназальные АГП • интраназальный кромолин/недокромил • АЛТР	Одно из: • ИнГКС (предпочтительно) • оральные Н ₁ -АГП • интраназальные АГП • АЛТР	Комбинация ИнГКС с одним или более ЛП из: • интраназальный АГП • оральные Н ₁ -АГП • АЛТР	Обсудить вопрос о применении омализумаба при тяжелом рините. Обсудить вопрос о хирургическом лечении
«Скоромощная» терапия			
Деконгестанты (оральные, назальные). Антихолинергетики (назальные)			Системные ГКС
Ревизия диагноза, оценка приверженности, коморбидности, анатомических аномалий перед принятием решения о переходе на более высокую ступень			
Примечание. АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ЛП – лекарственный препарат.			

При отсутствии или недостаточном контроле рекомендуется переход на ступень вверх (step-up); в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР объем терапии снижается и осуществляется переход на ступень вниз (step-down). Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед [24].

На выбор фармакотерапии для пациентов с АР оказывают влияние разнообразные факторы: возраст, выраженность и тяжесть симптомов, контроль заболевания, предпочтения пациентов и стоимость лечения. Из-за гетерогенности ситуаций требуется корректировка терапии. Для оценки контроля над заболеванием полезными являются системы поддержки принятия клинических решений (Clinical Decision Support Systems – CDSS). Они должны быть основаны на лучших доказательствах и алгоритмах, чтобы помочь пациентам и медицинским работникам совместно определять лечение и его стратегию повышения или понижения в зависимости от контроля ринита.

Новое поколение клинического руководства – Надзорная (наблюдательная) сеть для АР MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis) ориентирует врача на использование информационно-коммуникационных технологий и CDSS [3].

С развитием цифровых технологий, появлением мобильных приложений для больных с ринитами, доступных во многих странах мира, все шире используется как критерий контроля визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Начиная с версии ARIA 2016 впервые было предложено использовать для оценки тяжести АР не дихотомические ответы «да» или «нет», а ВАШ [25]. ВАШ представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой па-

циент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни (например, АР) на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 10, где 0 – это отсутствие жалоб и симптомов, а 10 – максимально выраженные проявления болезни. Результаты от 0 до 5 свидетельствуют о контролируемом течении АР, при этом хорошо контролируемый АР определяется как оценка по ВАШ 2 или менее из 10. Значения ВАШ 5 и более соответствуют неконтролируемому течению АР.

Для оптимизации управления ринитом предложен алгоритм, разработанный на основе консенсуса с использованием ВАШ [3]. Алгоритм выбора терапии у нелеченых и уже лечившихся пациентов с использованием ВАШ представлен на рис. 1 и 2.

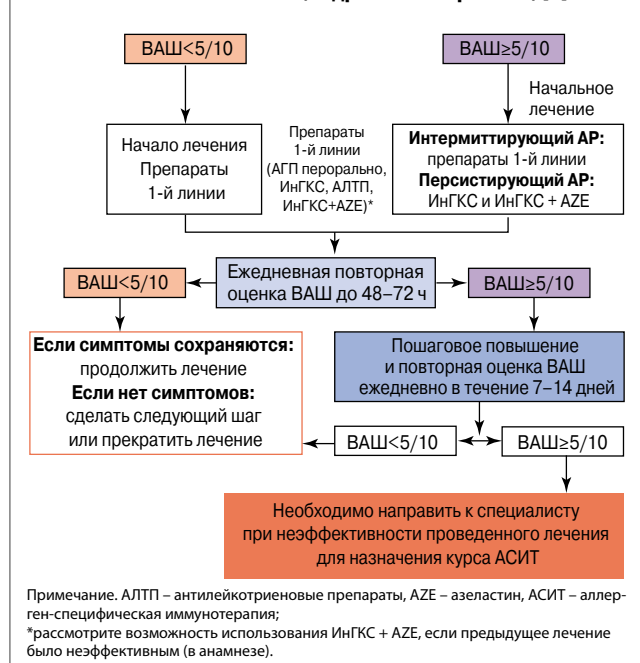
Полезность такого подхода продемонстрирована в пилотных исследованиях и наблюдениях в реальной клинической практике [26–28].

Во всех опубликованных позиционных статьях, рекомендациях, алгоритмах ведения пациентов первоочередное значение в фармакотерапии ринита отводится ИнГКС.

ГКС и достижение контроля заболевания при различных фенотипах воспаления в ВДП

Патофизиологическая основа поражения ВДП при АР – это IgE-обусловленное воспаление.

ГКС – хорошо известные и широко применяемые противовоспалительные фармакопрепараты. Их появление в 1950-е годы сыграло ключевую роль при лечении различных воспалительных, аллергических и иммунологических нарушений. ГКС рассматриваются как очень эффективные препараты и для лечения хронических респираторных заболеваний, при которых в воспалительный процесс вовлекаются как нижние, так и ВДП.

Рис. 1. Алгоритм ступенчатой терапии у нелеченых пациентов с использованием ВАШ (подростки и взрослые) [3]

ГКС можно вводить местно или системно. При ринитах, РС предпочтительны местные топические ГКС по сравнению с системным их применением, поскольку хорошо известно, что системное лечение ГКС связано с обширным диапазоном потенциальных побочных эффектов [29].

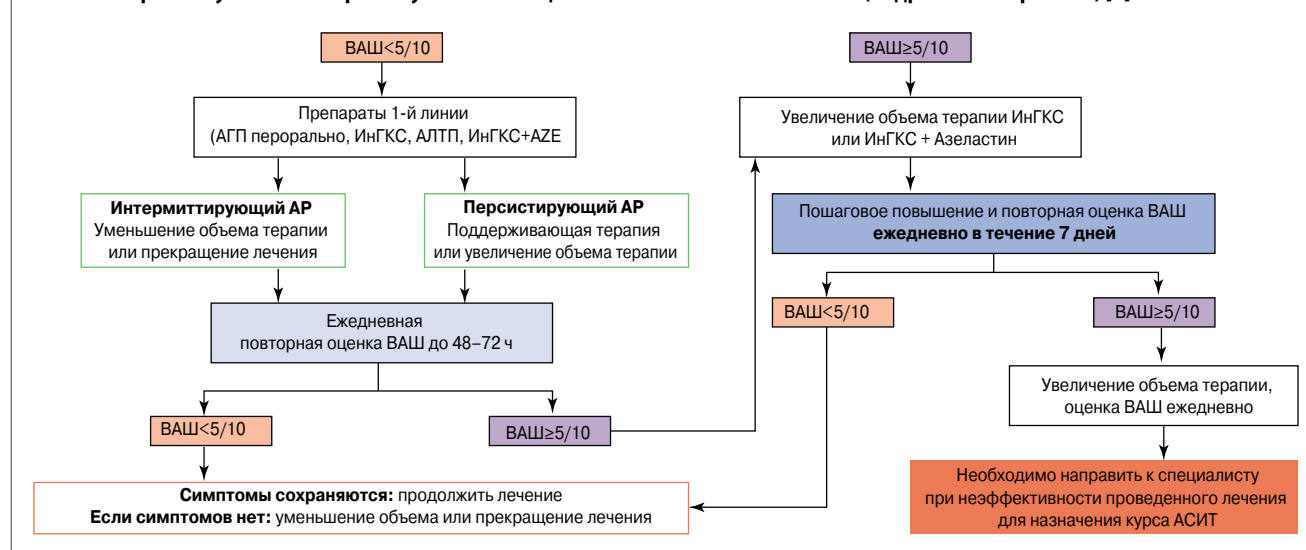
Прошло почти 50 лет с момента публикации Нильса Майгинда в British Medical Journal об интраназальном применении аэрозоля беклометазона дипропионата (БД) при АР [30]. С тех пор началась новая эра в лечении аллергических и неаллергических заболеваний ВДП, в частности АР и РС. Неоспоримым преимуществом ИнГКС является их сильное противовоспалительное местное действие с небольшим влиянием на общее состояние здоровья и системные эффекты.

Начиная с 1970-х годов уточняются представления о классической двухэтапной модели действия ГКС. Согласно этому представлению стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и связываются с цитозольными рецепторами, которые имеются практически во всех тканях. Комплекс «гормон–рецептор» перемещается в ядро,

где взаимодействует с участками ДНК, расположенными в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена – так называемый глюкокортикоид-отвечающий элемент (glucocorticoid response element – GRE) – и регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (геномный эффект). Происходит активация экспрессии генов, отвечающих за синтез различных белков, обладающих противовоспалительным свойством (липокортин 1, нейтральная эндапептидаза, интерлейкин-10, β_2 -адренорецепторы, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.). Через ядерные транскрипционные факторы ГКС подавляют синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1–6, 8, 17, фактора некроза опухоли α , ЕОТАХИН, фосфолипазы А2, молекул адгезии и др.) и их высвобождение из многих клеток (макрофаги, моноциты, лимфоциты, фибробласты и эпителиальные и эндотелиальные клетки). Это влияет на процесс рекрутинга, постоянного обновления пула иммунокомпетентных клеток, локализацию, синтез белка и выживаемость воспалительных клеток. На фоне ГКС снижается эозинофильная инфильтрация полости носа. Спектр воспалительных клеток также уменьшается за счет подавления экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, влияющих на приток базофилов и тучных клеток в эпителиальных слоях слизистой оболочки носа. Наконец, ГКС участвуют в ремоделировании ткани, уменьшении размера полипов. Это связано с тем, что строма носовых полипов содержит обильный инфильтрат воспалительных клеток, увеличенное количество фибробластов и увеличенное отложение внеклеточного матрикса. Для проявления геномного ядерного влияния требуется от 30 мин до нескольких часов.

Ряд эффектов глюкокортикоидов не может быть объяснен геномными механизмами, экспрессией генов (например, быстрое ингибирование глюкокортикоидами секреции адренокортикотропного гормона, повышение проницаемости мембран, усиление транспорта глюкозы и аминокислот, освобождение лизосомальных ферментов, сдвиги энергетики митохондрий и др.). Перечисленные события развиваются очень быстро и относятся к внегеномным эффектам ГКС.

Внегеномные эффекты могут быть опосредованы взаимодействием с обнаруженными в некоторых клетках рецепторами глюкокортикоидов на плазматической мембране, способностью комплексов «гормон–рецептор» непосредственно связываться с другими универсальными транскрипционными факторами – активирующим протеином 1, ядерным фактором каппа-би (NF- κ B), белком, связывающим циклический

Рис. 2. Алгоритм ступенчатой терапии у леченых пациентов с использованием ВАШ (подростки и взрослые) [3]

аденозинмонофосфат-чувствительный элемент ДНК, которые активируются в результате действия на клетки медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов.

Кроме того, недавно открыт еще один механизм действия глюкокортикоидов, связанный с влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- κ B – I κ Ba.

Механизм негеномного действия ГКС заключается в связывании на плазматической мембране клетки со специфическими рецепторами и активации каскадных реакций систем вторичных посредников, например фосфолипазы С, инозитол-3-фосфата, ионизированного Ca²⁺, протеинкиназы С. Под влиянием стероидных гормонов в клетке может увеличиваться содержание циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата (внегеномный эффект).

Полагают, что эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях глюкокортикоидов (>10–12 моль/л) проявляются геномные эффекты, при высоких – внегеномные [29, 31].

Благодаря уникальным фармакотерапевтическим характеристикам ГКС оказывают универсальный эффект на острое и хроническое воспаление. При остром воспалении происходит торможение активации клеток, уменьшение их взаимодействия, уменьшение проницаемости сосудов; при хроническом воспалении наблюдается уменьшение количества воспалительных и тучных клеток, уменьшение количества гранулоцитов, торможение повреждения эпителия. Таким образом, ИнГКС напрямую действуют на патофизиологические механизмы воспаления при ринитах, РС.

Многие клинические исследования и метаанализы убедительно демонстрируют, что помимо того что ИнГКС безопасны и хорошо переносятся, они более эффективны, чем другие фармакологические агенты (включая пероральные и интраназальные антигистаминные препараты – АГП), в отношении всего спектра симптомов ринитов, включая ринорею и заложенность носа.

Практические аспекты применения отдельных ИнГКС

На фармацевтическом рынке России ИнГКС представлены препаратами БД, будесонида, ФП, флутиказона фуората (ФФ) и мометазона фуората (МФ). Все они обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным, сосудосуживающим, антипролиферативным эффектами.

Каковы современные требования к топическим стероидам? Они должны обладать высокой эффективностью, доказанной в исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины (многоцентровые рандомизированные клинические исследования, соответствующие стандартам GCP); иметь разнообразные лекарственные формы для местного применения, необходимые для достижения эффекта на разных стадиях воспалительного процесса; быть безопасными (низкая всасываемость, минимум побочных эффектов, использование в любом возрасте, возможность длительного использования); быть удобными в применении (использование 1 раз в сутки, отсутствие запаха, неприятного послевкусия).

Эволюция создания новых форм ИнГКС шла по пути повышения топической активности, уменьшения риска системных эффектов, повышения комплаентности, удобства дозирования, расширения показаний по их применению при разных фенотипах ринитов, РС [13].

Эффективность ИнГКС зависит от высокой топической активности, высокой аффинности к рецепторам, высокой селективности, длительного персистирования в тканях. Низкая вероятность развития системных побочных эффектов связана с минимальной биодоступностью, отсутствием активных метаболитов. Высокая комплаентность

и удобство дозирования повышают приверженность лечению, что также усиливает их терапевтическое воздействие.

На симпозиуме EUFOREA (The European Forum for Allergy and Airway Diseases), состоявшемся во время Европейского форума по исследованиям ринологии в Брюсселе (9–10 ноября 2017 г., <https://www.rhinologyresearch.eu/>), обсуждались новые пути и терапевтические подходы при АР. Ключевым компонентом в понимании проблем АР было осознание значительного несоответствия между тем, как врачи инструктируют пациентов с АР управлять своим заболеванием, и тем, что пациенты с АР фактически делают в реальной жизни, игнорируя ИнГКС [32].

В последние годы ситуация меняется. Согласно текущему уровню знаний местные ИнГКС используются при следующих заболеваниях ВДП с различными воспалительными механизмами: АР, НАР, особенно НАР с эозинофильным синдромом (NARES), ОРС, ХРС с назальными полипами и без них, аденоидная гипертрофия и ринит при бронхиальной астме. В их лечении должны использоваться ИнГКС с минимальной биодоступностью.

Современная фармакотерапия ринитов, рекомендованная международными согласительными документами, является высокоэффективной, безопасной и имеет четкий алгоритм действий, соблюдение которого может позволить избежать проблем в ведении пациентов. Анализ безопасности применения ИнГКС в клинической практике позволил с 2013 г. использовать спреи с кортикостероидами для интраназального введения в качестве безрецептурных препаратов. С учетом этого клиницисты и пациенты должны быть в курсе рисков и безопасности ИнГКС.

В качестве примера можно рассмотреть ФП – эффективный ИнГКС 1-й линии терапии АР, имеющий клинический опыт применения в мире более 20 лет [33]. Согласно справочнику Государственного реестра лекарственных средств (<https://minzdrav.gov.ru/opedata/7707778246-grls/visual>) по состоянию на февраль 2020 г. ФП переведен в безрецептурный статус в 2015 г. Таким образом ФП (торговое наименование Фликсоназе) стал первым ИнГКС для лечения симптомов АР, одобренным для безрецептурного отпуска.

Отметим первоначально такие характеристики ФП, которые следует учитывать при выборе ИнГКС: фармакодинамические (сродство к ГКС-рецепторам), физико-химические (липофильность) и фармакокинетические свойства (системная биодоступность), а также степень их изученности в адекватных клинических исследованиях.

Рассматривая сродство ФП к ГКС-рецепторам, следует отметить, что ФП в 3, 300 и 1000 раз липофильнее, чем БД, будесонид и триамцинолона ацетонид соответственно. ФП имеет абсолютное сродство (KD) к глюкокортикоидным рецепторам 0,5 нмоль/л и относительное сродство к рецепторам – в 1,5 раза выше, чем беклометазон-17-монопропионат и МФ, в 3 раза выше, чем будесонид, и в 20 раз и несколько выше, чем флунизолид и триамцинолона ацетонид. ФП обладает высокой селективностью в отношении рецептора глюкокортикоидов, с небольшой активностью или отсутствием активности в отношении других рецепторов стероидов. ФП более эффективен, чем БД, будесонид, триамцинолона ацетонид и МФ, в подавлении миграции и пролиферации Т-клеток человека, подавлении цитокинов CD4+ Т-клеток и высвобождении базофильного гистамина, ослаблении экспрессии молекул адгезии, стимуляции апоптоза воспалительных клеток и индукции клеточного апоптоза, высвобождении антипротеаз. Таким образом, ФП имеет хороший фармакологический профиль для местного стероида с повышенной внутренней активностью глюкокортикоидов и сильной противовоспалительной активностью [34].

Важной характеристикой ФП является его системная биодоступность. В настоящее время минимальная биодоступность установлена у таких зарегистрированных в России ИнГКС, как ФП, ФФ, МФ. Сравнивая скорость

системной абсорбции более старых кортикостероидов (флунизолида, БД, триамцинолона ацетонида и будесонида), биодоступность которых находится в диапазоне 34–49%, с более новыми формулами ИнГКС, биодоступность которых составляет менее 0,5%, можно отметить, что при интраназальном введении МФ имеет сопоставимую системную биодоступность с таковой ФП (средняя площадь плазмы под кривой 123 пмоль/ч/л против 112 пмоль/ч/л соответственно) [35, 36].

Относительно новые фуруатные соединения (флутиказона, мометазона) и ФП благодаря боковым цепям фуруатного и пропионатного эфира имеют высокую липофильность, что может способствовать их абсорбции через слизистую носа и захвату через фосфолипидные клеточные мембраны. Эти соединения легко абсорбируются слизистыми оболочками носа, эпителием и фосфолипидами клеточных мембран. Это минимизирует их общее действие и максимизирует локальное действие [36].

Низкая системная экспозиция ИнГКС обусловлена не только плохой абсорбцией, но и быстрым практически полным метаболизмом при первичном прохождении через печень. Это обеспечивает в целом короткий период полувыведения ИнГКС, однако продолжительность может варьировать у разных препаратов [34].

В начале 1990-х годов проведены многочисленные исследования, соответствующие критериям доказательной медицины, которые позволили сделать важный вывод: ФП эффективен для уменьшения назальных симптомов при АР в ранней и поздней фазах. Местное лечение кортикостероидами уменьшает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носа [37, 38].

Первоначальные исследования ФП проведены у больных с тяжелым амброзийным АР, они были нацелены на оценку эффективности разных доз и кратности применения интраназального ФП. В 4-недельном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 416 взрослых доказана эффективность применения разных схем назначения ФП (200 мкг ФП 1 раз в день и 100 мкг ФП 2 раза в день) по сравнению с плацебо. В обеих группах, получавших ФП, было большее количество дней без симптомов ($p < 0,01$), более низкий средний балл симптомов ($p < 0,01$) и большее количество дней, в течение которых не требовались лекарства для экстренной помощи ($p < 0,001$). Между двумя группами ФП не было обнаружено значительных различий по отдельным симптомам, за исключением того, что те, кто принимали дозу 2 раза в день, использовали меньше АГП ($p < 0,01$) и имели большее количество дней без лекарств для экстренной помощи ($p < 0,05$). Неблагоприятные события были сопоставимы между двумя лечебными группами и группой плацебо. Эти результаты показали, что местное интраназальное введение ФП 200 мкг 1 раз в день или 100 мкг 2 раза в день является эффективным и хорошо переносимым [39].

В 6 сравнительных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с параллельными группами эффективность оценивалась путем оценки пациентом и клиницистом отдельных назальных симптомов и общего ответа на терапию. Было установлено превосходство ФП (200 мкг 1 раз в день) над пероральными АГП, в том числе лоратадином [40].

Изучение клинической эффективности ФП показало лучший или равный эффект ФП по сравнению с назальным спреем БД при поллинозе. Ни в одном из этих сравнительных исследований не было отмечено значительных побочных эффектов, включая влияние на концентрацию кортизола в плазме [41].

В сравнительных клинических исследованиях ИнГКС не было получено статистически значимой разницы влияния на симптомы АР, качество сна и качество жизни между ФП, МФ и МФ [42].

Поскольку при АР важную роль наряду с назальными симптомами играют изменения со стороны глаз, стали более пристально изучаться эффекты ИнГКС в отношении глазных симптомов [43]. В 1998 г. опубликован метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, проводившихся в 1985–1996 гг., с целью сравнения влияния пероральных АГП и ИнГКС на глазные симптомы. Данный анализ не засвидетельствовал статистически значимой разницы между двумя видами лечения (было выявлено лишь незначительное преимущество ИнГКС), т.е. эффективность интраназальных ГКС в облегчении глазных симптомов аналогична таковой у пероральных АГП, а зачастую и превышает ее [44].

ФП уменьшает чиханье, зуд в носу, насморк, заложенность носа, неприятные ощущения в области придаточных пазух и ощущение давления вокруг носа и, кроме того, облегчает глазные симптомы, связанные с АР.

Результаты метаанализа 35 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований ИнГКС при сезонном АР, где в качестве одного из аспектов оценивались и аллергические симптомы со стороны глаз, продемонстрировали, что сведения об эффекте ИнГКС, полученные в различных исследованиях, противоречат друг другу [45, 46].

В некоторых исследованиях было засвидетельствовано, что назальный спрей ФП купирует глазные аллергические симптомы [47, 48], а опубликованный в 2020 г. метаанализ сводных данных из 8 рандомизированных двойных или одинарных слепых исследований, оценивающих среднее изменение общих или индивидуальных (слезотечение, покраснение и зуд) глазных симптомов, подтвердил значимость ИнГКС [48].

Во всех клинических исследованиях по оценке эффективности ФП при АР оценивалась и его безопасность. Результаты всех исследований свидетельствовали об отсутствии влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, уровень кортизола в крови. Даже при длительном (в течение 1 г) лечении круглогодичного АР между детьми, получавшими водный назальный спрей ФП, и детьми, получавшими плацебо-носитель, зарегистрирована эквивалентная скорость роста в течение всего года лечения. Дети в обеих группах лечения имели одинаковое увеличение роста за тот же период [49].

ИнГКС не только остаются предпочтительной монотерапией для АР, но дополнительные исследования подтверждают необходимость их назначения при НАР (лекарственно-индуцированных системным применением нестероидных противовоспалительных препаратов, агонистов адренорецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антидепрессантов), некоторых профессиональных ринитах, идиопатических фенотипах [16, 50–53].

К числу рекомендуемых Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и Европейским агентством лекарственных средств для лечения НАР ИнГКС относится и ФП. Его универсальный эффект воздействия на острое и хроническое воспаление позволяет рассматривать его как лекарство-блокбастер. Генерические препараты ФП также продемонстрировали свою эффективность и безопасность [54].

После публикации EPOS 2020 (обновленных данных для интегрированных путей лечения РС и назальных полипов) и новых версий федеральных клинических рекомендаций специалисты получили строгие рекомендации по использованию ИнГКС для лечения ОРС [13, 20, 55].

Результаты метаанализа подтвердили, что при ОРС, подтвержденном рентгенологически или эндоскопически, доказательная база позволяет рекомендовать ИнГКС в качестве монотерапии или адыювантной терапии в дополнение к антибиотикам.

Несмотря на различия физико-химических, фармакодинамических и фармакокинетических свойств топических

глюкокортикоидов, в большинстве сравнительных клинических исследований не удалось продемонстрировать терапевтических преимуществ одних препаратов над другими. Согласно результатам метаанализа все топические кортикостероиды во всех лекарственных формах для интраназального введения являются эффективными и безопасными средствами, значительно улучшающими качество жизни пациентов [56–58].

Таким образом, ИнГКС являются абсолютно необходимым компонентом лечения АР, НАР, ОРС, ХРС, а высокая безопасность обеспечивает возможность их применения в особо уязвимых группах: у детей [59], беременных и лиц пожилого возраста [60–63].

В последнее время появляются новые комбинации с ИнГКС, но монотерапия детально изученным ФП не теряет своей актуальности. На его основе создаются новые комбинации для интраназального применения, которые могут удовлетворить потребности и ожидания пациентов [64–66].

Заключение

Таким образом, согласно текущему уровню знаний ИнГКС используются при следующих заболеваниях ВДП с различными воспалительными механизмами: АР, НАР, особенно НАР с эозинофильным синдромом, ОРС, ХРС с назальными полипами и без них, аденоидная гипертрофия и ринит при бронхиальной астме [67].

Интраназальные кортикостероиды остаются предпочтительной монотерапией для среднетяжелых/тяжелых ринитов. К хорошо известным ИнГКС, отвечающим критериям высокой эффективности и безопасности, следует отнести назальный спрей ФП, который разрешен для безрецептурного отпуска.

Технические характеристики препаратов (способы доставки, обеспечивающие корректную инсuffляцию, вкусовые сенсорные особенности спреев – послевкусие, запах, вытекание из носа, стекание по задней стенке глотки) являются дополнительным фактором приверженности терапии [68–70].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. DOI:10.1002/alf.22073
- Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, et al; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–74. DOI:10.1016/j.jaci.2016.03.025
- Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al; MASK study group. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–74.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2016.03.025
- Fokkens W, Lund V, Hopkins HP, et al. EPOS2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1–464.
- Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Ed. CA Akdis, PW Hellings, I Agache, et al. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015.
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–94. DOI:10.1111/all.12573
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Аллергический ринит. Федеральные клинические рекомендации. *Российский аллергологический журнал*. 2018;4:43–53 [Allergic rhinitis. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal. 2018;4:43–53 (in Russian)].
- Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Союз педиатров России. 2021. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Medical Association of
- Otorhinolaryngologists; Union of Pediatricians of Russia. 2021. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
- Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., и др. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. *Лечащий врач*. 2018;4:7–18 [Astaf'eva NG, Kobzev DYu, Gamova IV, et al. Mnogolikiy rinit: sovremennyy vzglyad na diagnostiku i algoritm lecheniya. *Lechashchii vrach*. 2018;4:7–18 (in Russian)].
- Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70:1372–92.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1–464. DOI:10.4193/Rhin20.600
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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;63(Suppl. 86):8–160. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Settipane RA, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):S48–51.
- Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–65. DOI:10.1111/all.13200
- Poddighé D, Gelardi M, Licari A, et al. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol*. 2016;6(4):200–13. DOI:10.5662/wjm.v6.i4.200
- Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., и др. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 1). *Лечащий врач*. 2013;4:10–2 [Astaf'eva NG, Udovichenko EN, Gamova IV, et al. Allergicheskie i neallergicheskie rinity: sravnitel'naia kharakteristika (chast' 1). *Lechashchii vrach*. 2013;4:10–2 (in Russian)].
- Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:152. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>. Ссылка активна на 09.08.2021 [Shamkina PA, Krivopalov AA, Ryzantsev SV, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;3:152. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>. Accessed: 09.08.2021 (in Russian)].
- Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. М., 2017 [Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Moscow, 2017 (in Russian)].
- Тюфиллин Д.С., Деев И.А., Кобыкова О.С., и др. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):262–71 [Tiufilelin DS, Deev IA, Kobiakova OS, et al. Kontrol' allergicheskogo rinita: sovremennye instrumenty otsenki. *Biulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019;18(2):262–71 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2019-2-262–273
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–94. DOI:10.1111/all.12573
- Hellings PW, Muraro A, Fokkens W, et al. A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:36. DOI:10.1186/s13601-015-0080-9
- Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Союз педиатров России. 2021. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Clinical guidelines. Allergic rhinitis. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Medical Association of Otorhinolaryngologists; Union of Pediatricians of Russia. 2021. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Pfaar O, Klimek L, Gerth van Wijk R. Clinically relevant outcome measures for new pharmacotherapy, allergen avoidance and immunotherapy trials in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):197–203. DOI:10.1097/ACI.0000000000000164
- Hellings PW, Muraro A, Fokkens W, et al. A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:36. DOI:10.1186/s13601-015-0080-9
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г., и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):46–54 [Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, et al. Sovremennye napravleniia okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym allergicheskim rinitom v svete trebovaniy pretsizionnoi meditsiny. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2017;14(3):46–54 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA312
- Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10.1. DOI:10.1186/s13601-019-0303-6. Erratum in: *Clin Transl Allergy*. 2020;10:38. PMID: 31908763; PMCID: PMC6941282.
- Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Br Med J*. 1973;4(5890):464–6. DOI:10.1136/bmj.4.5890.464
- Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, et al. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis in the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol*. 2014;68(2):51–64. DOI:10.1016/j.otpol.2013.12.003

32. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:25. DOI:10.1186/s13601-018-0210-2
33. Van As A, Bronsky E, Grossman J, et al. Dose tolerance study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1991;67(2 Pt. 1):156-62.
34. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt. 2):S434-9. DOI:10.1016/s0091-6749(98)70155-1
35. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
36. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther*. 2001;23(9):1339-54. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80113-2
37. Bousquet J, Chanal I, Alquié MC, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium chromoglicate aqueous nasal spray. *Allergy*. 1993;48(5):327-33. DOI:10.1111/j.1398-9995.1993.tb02401.x
38. Vervloet D, Defougeres JK, Charpin D. Fluticasone propionate aqueous nasal spray versus cetirizine in seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:304.
39. Dolovich J, Wong AG, Chodirker WB, et al. Multicenter trial of fluticasone propionate aqueous nasal spray in ragweed allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1994;73(2):147-53. PMID: 8067598.
40. Géhanho P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52(4):445-50. DOI:10.1111/j.1398-9995.1997.tb01027.x
41. Storms WW. Treatment of seasonal allergic rhinitis with fluticasone propionate aqueous nasal spray: review of comparator studies. *Allergy*. 1995;50(23 Suppl.):25-9. DOI:10.1111/j.1398-9995.1995.tb02738.x
42. Small M, Piercy J, Demoly P, Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):33. DOI:10.1186/2045-7022-3-33
43. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:331-7.
44. Berstein DI, Levy AL, Hamperl FC, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:952-7.
45. Лопатин А.С. Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: исторические аспекты. *Consilium Medicum*. 2004;6(4):280-3 [Lopatin AS. Kortikosteroidnaya terapiya v lechenii zabolevaniy nosa i okolonosovykh pazukh: istoricheskie aspekty. *Consilium Medicum*. 2004;6(4):280-3 (in Russian)].
46. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):2021-41. DOI:10.1185/03007990903094106
47. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, et al. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebocontrolled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2002;57:586-91.
48. Bielory L, Gross GN, Letierie A, et al. Ocular symptoms improvement from intranasal triamcinolone compared with placebo and intranasal fluticasone propionate: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):616-21.e3. DOI:10.1016/j.anai.2020.01.012.
49. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):407-13.
50. Settapan RA, Kaliner MA. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):S48-51.
51. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):441-55.
52. Singh U, Bernstein JA, Haar L, et al. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:215-24.
53. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., и др. Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (ч. 2). *Лечащий врач*. 2016;5:82-8 [Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty kak prichina obostreniya astmy i drugih respiratornykh zabolevaniy: diagnostika i lechenie (ch. 2). *Lechashchii vrach*. 2016;5:82-8 (in Russian)].
54. Astafeva N, Kobzev D, Gamova I, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate and its generic among patients with nonallergic rhinopathy. *Allergy*. 2012;67 (Suppl. 96).
55. Резолюция совета экспертов «Актуализация клинических рекомендаций по острому риносинуситу и адаптация их к EPOS 2020». Режим доступа: <https://egispro.ru/wp-content/uploads/2020/12/rezolyucziya-soveta-eksper.pdf>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Resolution of the Expert Council "Updating clinical guidelines for acute rhinosinusitis and adapting them to EPOS 2020". Available at: <https://egispro.ru/wp-content/uploads/2020/12/rezolyucziya-soveta-eksper.pdf>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
56. Crawford B, Stanford R, Wong AY, et al. Development of a questionnaire to assess experience and preference of intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2011;2:119-26.
57. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):25. DOI:10.1186/1939-4551-7-25
58. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1479-90. DOI:10.1016/j.jaci.2013.02.036
59. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics*. 1993;92(4):594-9.
60. Ridolo E, Caminati M, Martignago I, et al. Allergic rhinitis: pharmacotherapy in pregnancy and old age. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(8):1081-9. DOI:10.1080/17512433.2016.1189324
61. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(1):21-8. DOI:10.1007/s40266-016-0425-7
62. Remien K, Bowman A. Fluticasone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. PMID: 31194318.
63. McDonnell J, Weller K, Pien LC. Safety of Intranasal Steroids: an Updated Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):69. DOI:10.1007/s11882-020-00960-2
64. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):110-6. DOI:10.2500/aap.2018.39.4116
65. Ilyina NI, Edin AS, Astafeva NG, et al. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(3):255-63. DOI:10.1159/000494507
66. Klimek L, Berger WE, Bousquet J, et al. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;1-10. DOI:10.1159/000516417
67. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721-67. DOI:10.1016/j.jaci.2020.07.007
68. Du K, Qing H, Zheng M, et al. Intranasal antihistamine is superior to oral H₁ antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):589-96.e3. DOI:10.1016/j.anai.2020.06.038
69. Bousquet J, Schunemann H, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:70-80.
70. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. DOI:10.1002/alr.22741

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU