

Адекватная фармакотерапия аллергического ринита

С.В. Морозова[✉], Л.А. Кеда

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

[✉]doctormorozova@mail.ru**Аннотация**

По данным на 2016 г., доля людей на территории Европы, страдающих аллергическим ринитом (АР), составляет до 28,5%. Распространенность АР в Российской Федерации – от 10 до 24%, при этом АР входит в тройку самых распространенных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и онкологии. Для АР характерны чихание, зуд в полости носа, заложенность носа и ринорея; для интермиттирующего АР – наличие симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется течением симптомов более 4 дней в неделю или дольше 4 нед в год. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степени АР, которые отличаются выраженностью симптомов и влиянием на качество жизни пациента. Аллергия, вызванная грибковыми возбудителями, также носит название «микогенная» и делится на 2 класса: экзогенную, когда грибковый аллерген попадает в организм извне, и эндогенную – при наличии очага грибковой инфекции в организме. Эбастин является оптимальным представителем группы блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II поколения, обладает высоким профилем безопасности и удобным режимом дозирования. Эффективность эбастина продемонстрирована в ряде клинических исследований и наблюдений.

Ключевые слова: аллергия, аллергический ринит, антигистаминные препараты, эбастин, Эспа-Бастин.**Для цитирования:** Морозова С.В., Кеда Л.А. Адекватная фармакотерапия аллергического ринита. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190628

Best Practice

Adequate pharmacotherapy of allergic rhinitis

Svetlana V. Morozova[✉], Lina A. Keda

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

[✉]doctormorozova@mail.ru**Abstract**

In 2016, the percent of people in Europe suffering from allergic rhinitis is up to 28.5%. The prevalence of allergic rhinitis in the Russian Federation is from 10 to 24%, while allergic rhinitis is among the three most common diseases, after cardiovascular disease and oncology. Allergic rhinitis is characterized by sneezing, itching in the nasal cavity, nasal congestion and rhinorrhea. Intermittent allergic rhinitis is characterized by symptoms less than 4 days a week or less than 4 weeks a year. Persistent allergic rhinitis is characterized by the course of symptoms more than 4 days a week or longer than 4 weeks a year. There are mild, moderate and severe allergic rhinitis, which differ in the severity of symptoms and influence on the quality of life of the patient. Allergy caused by fungal pathogens is also called mycogenic and is divided into 2 classes: exogenous, when the fungal allergen enters the body from the outside and endogenous in the presence of a focus of fungal infection in the body. Ebastin is the optimal drug of the group of H₁-histamine receptor blockers of the II generation, has a high safety profile and a convenient dosing regimen. The efficacy of ebastin has been demonstrated in a number of clinical studies and observations.

Key words: Allergy, allergic rhinitis, antihistamines, ebastin, Espas-Bastin.**For citation:** Morozova S.V., Keda L.A. Adequate pharmacotherapy of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190628

По данным международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2016, доля людей на территории Европы, страдающих аллергическим ринитом (АР), составляет до 28,5%. По неофициальным данным, этот показатель составляет до 25% среди детей и до 40% среди взрослого населения [1]. Распространенность АР в Российской Федерации – от 10 до 24% [2]. При этом АР входит в тройку самых распространенных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и онкологии [3].

АР развивается под действием аллергенов и представляет собой иммуноглобулин (Ig)E-ассоциированную воспалительную реакцию слизистой оболочки полости носа. Для АР характерны следующие обязательные симптомы:

- заложенность носа;
- чихание;
- зуд в полости носа;
- ринорея.

Заложенность носа может косвенно проявляться такими симптомами, как храп, сухость во рту, приоткрытый рот. Чихание обычно многократное, чаще в утреннее время суток. Зуд в полости носа является частым симптомом, можно наблюдать характерный жест пациента – потирание кончика носа ладонью снизу вверх («аллергический салют»), а также поперечную складку на спинке носа, образовавшуюся от частого трения, и участки раздражения кожи в области крыльев носа. Выделения из носа чаще прозрачные, водянистые. При АР наблюдаются ежедневно 2 и более из указанных симптомов, продолжительность их со-

ставляет не менее 1 ч в день. Дополнительно при АР может иметь место кашель, вызванный стеканием слизи по задней стенке глотки, аллергический конъюнктивит, а также аллергический тубоотит, вызванный отеком глоточных устьев слуховых труб и снижением давления в тимпанальных полостях [4].

Классификация АР претерпела изменения в 2001 г., после чего термины «сезонный» и «круглогодичный» ринит изменены на «интермиттирующий» и «персистирующий». Для интермиттирующего АР характерно наличие симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется течением симптомов более 4 дней в неделю или дольше 4 нед в год. В ARIA отдельно выделяется также профессиональный АР, вызванный вредными или аллергенными факторами производства [1–2].

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степени АР, которые отличаются выраженностью симптомов и влиянием на качество жизни пациента. Так, при легкой степени симптомы АР не нарушают дневную активность пациента и его сон, при среднетяжелой степени АР пациент испытывает неудобства при дневной активности (учеба, работа, спорт), а также имеет нарушения сна. Тяжелая степень характерна выраженным нарушением качества жизни и ночного сна [2].

Этиология АР представлена аллергенами ветроопыляемых растений, клещей домашней пыли и эпидермальными аллергенами (шерсть и слюна домашних животных). АР, вызванный пылью растений, называется также полли-

нозом. Существует несколько периодов цветения растений, которые делятся с апреля по сентябрь: весенний, ранний летний, поздний летний-осенний [2].

Также в возникновении АР большую роль играют грибковые аллергены. Аллергия, вызванная грибковыми возбудителями, также носит название «микогенная» и делится на 2 класса.

1. Экзогенная – отсутствует очаг грибковой инфекции в организме, и аллерген попадает в него извне, к примеру, при нахождении в помещении с наличием плесневых грибов, которые занимают 2-е место по распространенности после клещей домашней пыли. Чаще всего в плохо проветриваемых жилищах распространены виды *Alternaria* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Curvularia lunata*, *Epicoccium nigrum*, также аллергены могут присутствовать в заплесневелых продуктах, например хлебе, горшках с комнатными цветами, сыре с благородной плесенью, квасе, пиве и т.д.

2. Эндогенная – в организме имеется очаг грибковой инфекции, чаще всего локализирующийся в верхних дыхательных путях. Одним из примеров является кандидомикоз полости рта, который может развиваться на фоне длительного приема антибиотиков, ингаляционных глюкокортикостероидов, а также на фоне иммунодефицита. Также эндогенная микогенная аллергия может возникнуть на фоне грибкового поражения околоносовых пазух. Чаще всего грибковое тело в верхнечелюстных пазухах образуется после пломбирования зубов и попадания пломбировочного материала в полость пазухи. На рисунке представлены результаты компьютерной томографии околоносовых пазух, на которой визуализируется образование повышенной плотности в правой верхнечелюстной пазухе (предположительно, пломбировочный материал), окруженное мягкотканым субстратом – грибковым телом или мицетомой. Цинк, входящий в состав пломбы, является благоприятной средой для роста грибов, что приводит к образованию мицетомы. Известны также случаи мицетомы клиновидных пазух. Помимо данных заболеваний микогенная аллергия может быть вызвана онихомикозом, дерматомикозом и др. [5].

Попадая в организм, аллерген расщепляется антигенпрезентирующими клетками до простых пептидов, реакция на которые запускает продукцию лимфокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также индукцию синтеза IgE, который оседает на рецепторах тучных клеток слизистых оболочек, В-лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах. При повторном попадании в организм аллерген связывается с IgE, что запускает цепь реакций, результатом которых становится секреция медиаторов, таких как гистамин, простагландины, лейкотриены и др. Под действием данных медиаторов наступает быстрая фаза аллергической реакции: повышаются проницаемость сосудов, отек тканей и увеличивается секреция слизистых желез, сокращается гладкая мускулатура, раздражаются поверхностные нервные окончания. В результате перечисленных реакций возникают следующие симптомы: зуд в полости носа, приступы чиханья, ринорея [2].

При изменении кровотока в микрососудистом русле начинается экспрессия молекул клеток адгезии на поверхности эндотелия сосудов. Ткани инфильтрируются тучными клетками, клетками Лангерганса, эозинофилами, базофилами. После их активации вновь запускается процесс секреции медиаторов, что обеспечивает наступление II, отсроченной фазы аллергической реакции: назальная обструкция, назальная гиперреактивность, потеря обоняния по типу аносмии.

Диагностика АР включает сбор жалоб и анамнеза, в котором обращают на себя внимание наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям, а также связь встречи с аллергенами и появлением симптомов.

При передней риноскопии наблюдаются отек слизистой оболочки полости носа, а также неравномерная «пятнистая» окраска – пятна Воячека. Цвет слизистой оболочки может варьировать от бледно-розовой до синюшной. В общих носовых ходах определяется слизистое отделяемое. При задней риноскопии определяются валикообразное утолщение задних отделов сошника, а также отечность задних концов нижних носовых раковин. Дополнительными инструментальными методами диагностики являются: компьютерная томография, эндоскопия полости носа и носоглотки, передняя активная ринометрия. С помощью данных исследований можно исключить наличие других заболеваний, провести дифференциальную диагностику. Лабораторные методы исследования включают в себя исследование уровня IgE в сыворотке крови, общий анализ крови на предмет выявления эозинофилии, цитологическое исследование назального секрета [1, 2, 4].

При подозрении на АР обязательно назначение консультации аллерголога, чье обследование включает также выявление специфических IgE в крови и кожные скарификационные пробы (prick-тест). При невозможности провести prick-тест (противопоказания к постановке кожных проб или невозможность отмены препаратов, необходимые для достоверного проведения теста) исследуется уровень IgE-специфических антител в сыворотке крови. Для диагностики локального АР, при котором повышение уровня IgE и эозинофилов в крови отсутствует, проводятся назальные провокационные пробы, а также определение IgE в назальном секрете [4].

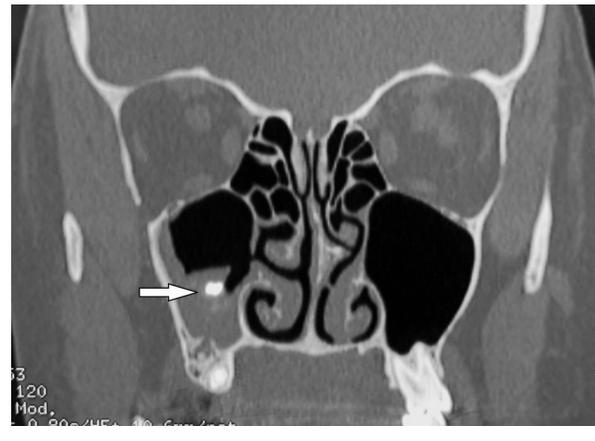
В основе лечения АР лежит ограничение или полное исключение контакта с аллергеном. Элиминационно-ирригационная терапия – назальный душ с использованием растворов морской соли, натрия хлорида – позволяет удалить частицы аллергена с поверхности слизистой оболочки полости носа, а также обеспечить подготовку последней к действию местных препаратов. Также коротким курсом возможно применение назальных деконгестантов для уменьшения назальной обструкции [2, 4].

В настоящее время применяются ступенчатая терапия АР, включающая в себя 4 ступени [2, 4]. На 1-й ступени терапии АР предлагается использовать один из препаратов следующих групп: пероральный H₁-блокатор II поколения (эбастин, левоцетиризин, цетиризин, лоратадин), назальный H₁-блокатор (азеластин или левокабастин), интраназальные кромоны (кромогликат), антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст). Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов II поколения в отличие от своих предшественников не обладают седативными и антихолинэргическим эффектами, не вызывают риска тахифилаксии, что делает их применение более предпочтительным. Разница между пероральным и интраназальным применением антигистаминовых препаратов заключается в разнице скорости их действия.

При плохом контроле заболевания на 1-й ступени осуществляется переход на 2-ю ступень терапии АР. Рекомендовано применение интраназальных глюкокортикостероидов на выбор: мометазон, беклометазон, флутиказон или будесонид. Интраназальные глюкокортикостероиды эффективно борются с отеком слизистой оболочки и секретолитической активностью, устраняют симптомы аллергического конъюнктивита. В зависимости от формы АР (интермиттирующий, персистирующий) длительность их применения колеблется от 1–2 до 12 мес.

При плохом контроле на 2-й ступени переходят на 3-ю с комбинацией интраназального глюкокортикостероида с пероральным или назальным H₁-блокатором, а также с антилейкотриенами (монтелукаст). Наиболее эффективными являются комбинации флутиказона пропионата с азеластинном и мометазона с азеластинном.

Компьютерная томограмма при грибковом синусите: стрелкой указано инородное тело правой верхнечелюстной пазухи (пломбировочный материал).
Computed tomography in fungal sinusitis: arrow points to the foreign object of right maxillary sinus cavity (dental filling material).



При неэффективности всех перечисленных мероприятий на 4-й ступени терапии используют омализумаб (иммунодепрессант), а также хирургическое лечение, однако оно целесообразно лишь при наличии у пациента сопутствующей патологии полости носа и/или околоносовых пазух (например, полипозного риносинусита).

Патогенетической терапией АР является аллерген-специфическая иммунотерапия, которая заключается во введении в организм человека аллергена в возрастающих дозировках. При этом симптомы АР уменьшаются или полностью исчезают, уменьшается длительность обострения, снижается потребность в медикаментозном лечении [2].

Как видно из сказанного, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов активно применяются на первых 3 ступенях терапии АР. При этом предпочтительнее использовать препараты II поколения из-за лучшей переносимости и меньшего количества побочных явлений. Также к преимуществам H₁-блокаторов II поколения относят возможность 1–2-кратного дозирования по сравнению с 3–4-кратным, невозможность проникновения через гематоэнцефалический барьер, кроме этого, они не оказывают серьезного токсического действия и летальных последствий при передозировке, а также их применение возможно у пациентов детского возраста [6].

Особое место среди блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II поколения занимает эбастин. Данный препарат занимает одно из первых мест среди препаратов этой группы в федеральных клинических рекомендациях. Эбастин является уникальной молекулой, поскольку для ее создания через атом азота в структуре дифенилпираллина к пиперидиновому кольцу присоединена длинная алифатическая боковая цепь, что позволило продлить длительность действия препарата (до 72 ч), снизить активность в отношении центральных H₁-гистаминовых рецепторов, а также сделать его безопасным для сердечно-сосудистой системы (не вызывает повышения артериального давления и тахифилаксии) [7].

Эбастин имеет 3 основных фармакологических эффекта [6–8]:

1. Антигистаминный – за счет высокой избирательности к H₁-гистаминовым рецепторам и прочной связи с их подвариантами, что невозможно для других антигистаминных препаратов.
2. Противоаллергический – за счет блокирования высвобождения медиаторов (лейкотриенов, простагландинов), уменьшения активности моноцитов и проникновения эозинофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку полости носа.

3. Противовоспалительный – благодаря подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов, уменьшения эозинофилии.

Накоплен многолетний опыт применения препарата эбастин в клинической практике. Так, в 2004 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 749 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет с симптомами интермиттирующего (сезонного) АР. Больные были поделены на 4 группы по типу терапии: эбастин 10 мг, эбастин 20 мг, лоратадин 10 мг и плацебо. Пациентам надлежало принимать препарат 1 раз в сутки в течение 4 нед и вести дневниковые записи выраженности симптомов АР (заложенность носа, выделения из носа, чиханье и глазные симптомы). В результате исследований выяснилось, что наиболее эффективной оказалась терапия эбастином в дозировке 20 мг, по выраженности и длительности эффекта она превосходила группу, получающую лоратадин 10 мг. Между группами лоратадин 10 мг и эбастин 10 мг не обнаружено существенных отличий, кроме влияния на выраженность выделений из носа, на которую эффективнее действовал эбастин 10 мг. К концу 4-й недели исследования эбастин в дозировке 10 и 20 мг показал существенные положительные различия с плацебо в сравнении с лоратадином 10 мг [9].

Эффективность эбастина в отношении персистирующего АР продемонстрирована в исследовании 1998 г., в которое вошли 317 пациентов в возрасте от 12 до 68 лет. Всех испытуемых поделили на 3 группы: первые 2 группы получали эбастин в дозе 10 и 20 мг соответственно, 3-я – лоратадин в дозе 10 мг на протяжении 4 нед. Динамика симптомов отражалась пациентами в дневниковых записях в виде баллов – выраженность выделений из носа, чиханья, заложенности носа и зуда в носу оценивалась от 0 до 3 баллов. Оценка динамики симптомов включала «круглого-

дичный индекс» (чиханье + зуд в полости носа + ринорея) и «общий носовой индекс» («круглогодичный индекс» + заложенность носа). Результаты показали, что снижение баллов «общего носового индекса» составило 44, 47 и 32% в группах эбастин 10 мг, эбастин 20 мг и лоратадин 10 мг соответственно. Различия были видны с 1-й недели исследования и сохранялись все 4 нед. Не было достоверных различий по выраженности и частоте нежелательных явлений ни в одной из групп [10].

В 2016 г. проводилось исследование эффективности эбастина с участием 80 пациентов с АР. Всем участникам исследования был назначен будесонид интраназально, а также 40 пациентам, составляющим основную группу, дополнительно назначался эбастин перорально. Оценивались уровни ИЛ-4, ИЛ-10 и молекул адгезии VCAM1 до и после лечения. До терапии не обнаружено существенных различий между основной группой и группой контроля. По окончании лечения уровень ИЛ и молекул адгезии был снижен в обеих группах, причем данный уровень в группе, получавшей эбастин, был существенно ниже уровня группы контроля. За время исследования не получено данных о побочных эффектах или непереносимости эбастина [11].

Препарат Эспа-Бастин производства компании «Эспарма ГмбХ» (Германия), действующим веществом которого является эбастин, выпускается в виде таблеток 10 и 20 мг. Наличие 2 возможных дозировок выделяет его из линейки препаратов данной группы и позволяет удобно корректировать терапию для пациентов с тяжелым течением АР. Эспа-Бастин применяется 1 раз в сутки независимо от приемов пищи и начинает действовать через 1 ч после приема. Длительность эффекта от применения препарата Эспа-Бастин составляет 48 и 72 ч по прошествии 5 дней от начала курса. Это делает удобным применение препарата у пациентов с низкой комплаентностью, при

пропуске приема очередной таблетки. Также Эспа-Бастин разрешен к применению с 12 лет [12].

Таким образом, препарат эбастин является оптимальным представителем группы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения, обладает высоким профилем безопасности. Удобный режим дозирования и длительность действия позволяют избежать возобновления симптомов при случайном пропуске препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/Reference

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. Brozek et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4): 950–8.
2. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). 2018; с. 8–23. [Klinicheskie rekomendatsii. Allergicheskii rinit. Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). 2018; p. 8–23 (in Russian).]
3. Морозова С.В. Роль экологии жилого помещения в развитии респираторной аллергии. *РМЖ*. 2016; 4: 226–30. [Morozova S.V. Rol' ekologii zhilogo pomeshcheniia v razvitii respiratornoi allergii. *RMZh*. 2016; 4: 226–30 (in Russian).]
4. Хадзегова А.Б. Аллергический ринит, алгоритмы диагностики и лечения. *Прил. к журн. Терапия*. 2019; 1–4. [Khadzegova A.B. Allergicheskii rinit, algoritmy diagnostiki i lecheniia. *Pril. k zhurn. Terapiia*. 2019; 1–4 (in Russian).]
5. Новиков П.Д., Сергеева Е.Л., Новикова Н.Д., Караулов А.В. Грибковая аллергия. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 1: 37–42. [Novikov P.D., Sergeeva E.L., Novikova N.D., Karaulov A.V. Gribkovaia allergiia. *Immunopatologiia, allergologiia, infektologiia*. 2004; 1: 37–42 (in Russian).]
6. Белан Э.Б., Тибирькова Е.В., Садчикова Т.Л. Эффективность и безопасность применения эбастина при аллергических заболеваниях. *Фарматека. Спец. вып.* 2018; с. 1–11. [Belan E.B., Tibir'kova E.V., Sadchikova T.L. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia ebastina pri allergicheskikh zabolovaniakh. *Farmateka. Spets. vyp.* 2018; p. 1–11 (in Russian).]
7. Елисютина О.Г. и др. Опыт клинического применения эбастина в лечении больных хронической крапивницей. *Рос. аллергологич. журн.* 2016; 4–5: 81–6. [Eliisutina O.G. et al. Opyt klinicheskogo primeneniia ebastina v lechenii bol'nykh khronicheskoi krapivnitsei. *Ros. allergologich. zhurn.* 2016; 4–5: 81–6 (in Russian).]
8. Campbell A et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996; Suppl. 1: 15–9.
9. Hampel F Jr, Howland W, van Bavel J, Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 56–63.
10. Davies RJ & the European Multicentre Study Group. *Clin. Drug Investig* 1998; 16: 413. <https://doi.org/10.2165/00044011-199816060-00001>
11. Efficacy of ebastine in the treatment of allergic rhinitis. Mei Li. *J Hainan Med University* 2016; 22 (10): 108–10.
12. Инструкция к применению препарата Эспа-Бастин. №ЛП-003460, 2016-02-16 Esparma GmbH (Германия). [Instruktsiia k primeneniuiu preparata Espa-Bastin. №ЛП-003460, 2016-02-16 Esparma GmbH (Germaniia) (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Кеда Лина Алексеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Lina A. Keda – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019