

Аллергический ринит с позиции аллерголога

О.И.Сидорович[✉], Л.В.Лусс

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

[✉]olga_smail@yahoo.com

Аннотация

Аллергический ринит (АР) на сегодняшний день является самым широко распространенным аллергическим заболеванием. Рациональная медикаментозная терапия должна быть направлена на неспецифическое подавление клинических симптомов АР без учета свойств аллергена. Гистамин – основной медиатор аллергического воспаления. Фексофенадин является эффективным и безопасным блокатором H₁-гистаминовых рецепторов и препаратом выбора для лечения всех видов АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, терапия антигистаминными препаратами, фексофенадин.

Для цитирования: Сидорович О.И., Лусс Л.В. Аллергический ринит с позиции аллерголога. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 75–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190290

Best Practice

Allergic rhinitis from the perspective of an allergist

Olga I. Sidorovich[✉], Liudmila V. Luss

National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

[✉]olga_smail@yahoo.com

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is the most common allergic disease. Rational drug therapy should be aimed at nonspecific suppression of the clinical symptoms of AR without taking into account the properties of the allergen. Histamine is the main mediator of allergic inflammation.

Fexofenadine is an effective H₁-antihistamine and a drug of choice for the treatment of all kinds of AR.

Key words: allergic rhinitis, antihistamine therapy, fexofenadine.

For citation: Sidorovich O.I., Luss L.V. Allergic rhinitis from the perspective of an allergist. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 75–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190290

Аллергический ринит (АР) остается наиболее распространенным иммунологическим заболеванием и до сих пор не всегда хорошо контролируется, часто значительно снижает качество жизни у взрослых и детей и приводит к значительным социальным издержкам [1].

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чиханье, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА). АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [2, 3].

Основными этиологическими факторами АР являются:

- Пыльца растений. АР, обусловленный сенсibilизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам ветроопыляемых растений, носит название поллиноза или сенной лихорадки. Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климатогеографических особенностей. Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений:
 - весенний (апрель – май) – связан с пылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.);
 - ранний летний (июнь – середина июля) – связан с цветением злаковых или луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мятлик и др.);
 - поздний летний – осенний (середина июля – сентябрь) – с цветением сорных сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия, крапива) и маревых (лебеда).
- Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т.д.), реже – библиотечной пыли, плесневых грибов, тараканов.

Хотя споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года. Таким образом, персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%. Обращает на себя внимание низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания и поздняя диагностика. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% больных АР. В то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР [2, 3].

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный, круглогодичный (бытовой) или профессиональный АР [2].

По характеру течения выделяют (классификация на основе международных согласительных документов ЕААСI/WAO, АRIA) [3]:

- интермиттирующий АР – симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году;
- персистирующий АР – симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед в году.

По степени тяжести:

- легкая степень тяжести – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень тяжести – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

Диагноз АР устанавливается на основании анализа аллергологического анамнеза, характера клинических симптомов и результатов специфического аллергологического обследования больного [2, 3].

Основные симптомы АР:

- зуд в полости носа;

- ринорея (обильные водянистые выделения из носа);
- многократное чиханье;
- заложенность носа.

Наличие всех 4 симптомов не всегда обязательно [2, 3].

У больных круглогодичным АР ведущим симптомом является заложенность носа, выраженное затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера, в то время как у пациентов с сезонным АР наиболее частыми симптомами являются приступообразное чиханье, зуд в носу и ринорея. Также при АР нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в гортани, кашель, глазные симптомы.

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения и продолжительность симптоматики, а также наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит) у пациента и его близких родственников.

У пациентов с сезонным АР нередко обнаруживается синдром перекрестной пищевой непереносимости (оральный аллергический синдром) при употреблении в пищу в основном свежих фруктов и овощей, орехов и семян, которые имеют различные клинические проявления от легкого зуда во рту до развития анафилаксии [2].

Основными задачами терапии АР являются устранение симптомов заболевания, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. За последнее десятилетие был принят ряд международных и национальных согласительных документов, в соответствии с которыми лечение АР должно быть комплексным, включать мероприятия, направленные на элиминацию действующего аллергена, аллергенспецифическую иммунотерапию, а также рациональную медикаментозную терапию [4].

Она направлена на неспецифическое подавление клинических симптомов АР без учета свойств аллергена [5]. Для эффективной фармакотерапии АР в настоящее время применяют следующие группы препаратов: антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов), топические и системные глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, антихолинергические средства, холинолитики и др.

Фармакотерапия практически любого аллергического заболевания, в частности, АР, в той или иной мере невозможна без блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Их опыт применения насчитывает уже более 70 лет. Патогенетическим обоснованием их использования является участие гистамина как основного медиатора практически во всех клинических проявлениях аллергии, включая анафилаксию, АР, крапивницу, БА и атопический дерматит.

Гистамин – основной медиатор аллергического воспаления, который обладает широким спектром биологической активности. Она реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. На данном этапе развития науки открыто 4 типа гистаминовых рецепторов – H_1 -, H_2 -, H_3 - и H_4 -рецепторы; все они относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками, так называемых G-protein-coupled receptors – GPCRs [6]. Давно известно, что стимуляция H_1 -рецепторов приводит к развитию симптомов аллергии, активация H_2 -рецепторов приводит к повышению секреции и кислотности желудочного сока. H_3 -рецепторы представлены преимущественно в центральной нервной системе, они выполняют функцию чувствительных к гистамину пресинаптических рецепторов в головном мозге, регулируют синтез гистамина из пресинаптических нервных окончаний. В последние годы активно изучаются H_4 -рецепторы, которые экспрессируются преимущественно на лейкоцитах, а также установлено их существенное значение в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [6]. Именно поэтому блока-

торы H_1 -гистаминовых рецепторов – это важнейшие, эффективные и наиболее востребованные средства фармакотерапии аллергических заболеваний [7].

К антигистаминным препаратам 2-го поколения относятся акривастин, лоратадин, мизоластин, цетиризин, эбастин, рупатадин, которые являются высокоселективными, и продолжительность их действия длится в течение 18–24 ч. Также к препаратам 2-го поколения относят активные метаболиты существующих молекул: дезлоратадин – метаболит лоратадина и рупатадина, левоцетиризин – активный изомер цетиризина и фексофенадин – метаболит терфенадина. Преимуществом активных метаболитов является не только высокая селективность препаратов, но и отсутствие седативного и кардиотоксического действия. Антигистаминные препараты 2-го поколения неконкурентно связываются с H_1 -рецепторами, образуя комплекс лиганд-рецептор, который медленно диссоциирует, что обуславливает длительный период полувыведения препарата, позволяя использовать его 1 раз в сутки.

Некоторые исследователи в конце 1990-х годов предлагали относить активные метаболиты к препаратам 3-го поколения, однако в 2003 г. группа независимых экспертов создала международный согласительный документ по современным антигистаминным препаратам, где термин «препараты 3-го поколения» признан неприменимым [8].

Одним из антигистаминных препаратов 2-го поколения на российском рынке является Фексадин®, действующее вещество которого – фексофенадин, активный метаболит терфенадина. Помимо антигистаминного эффекта фексофенадина ряд авторов отмечают его противовоспалительную активность за счет снижения продукции провоспалительных медиаторов [9].

Препарат начинает действовать быстрее, чем пролекарство, может сочетаться с другими препаратами. Безопасность и эффективность фексофенадина при лечении различных форм аллергических заболеваний была неоднократно подтверждена многочисленными клиническими исследованиями как у взрослых, так и у детей.

Большое количество исследований показали широкий профиль безопасности препарата. У больных, принимающих повышенные дозы препарата, не отмечалось значимых побочных эффектов, требующих прекращения применения [10–12].

У 1948 больных сезонным АР терапия фексофенадина гидрохлоридом в дозе 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо сопровождалась более выраженным улучшением качества жизни, которое оценивали с помощью специального вопросника, предназначенного для больных риноконъюнктивитом ($p=0,05$). У больных, получавших фексофенадин, нарушения работоспособности и активности уменьшились в большей степени, чем у больных группы плацебо [12].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных сезонным АР ($n=821$) эффективность фексофенадина в дозе 120 или 180 мг 1 раз в сутки и цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки существенно не отличалась. У больных, получавших активное лечение, суммарный индекс симптомов в течение 24 ч уменьшился значительно в большей степени, чем у больных, которым назначали плацебо ($p=0,0001$). Динамика заложенности носа, которую не учитывали при определении суммарного индекса симптомов, при лечении фексофенадином и цетиризином также была более выраженной, чем при приеме плацебо [13].

Пациенты с персистирующим АР ($n=31$) получали лечение фексофенадином 120 или 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 28 дней. Общий балл симптомов был снижен фексофенадином (обе дозы), тогда как плацебо не изменило его. Заложенность носа уменьшилась после 1 нед лечения фексофенадином 120 ($p=0,027$) и 180 ($p=0,01$) мг, при этом плацебо не показало какого-либо значимого эффекта [14].

В клинических исследованиях 205 детей в возрасте 12–16 лет, страдавших сезонным АР, принимали фексофенадина гидрохлорид в дозах от 20 до 240 мг 2 раза в сутки в течение до 2 нед. Нежелательные явления у этих пациентов были сходными с таковыми у пациентов, получавших плацебо, а также больных в возрасте старше 16 лет [12]. Фармакокинетика фексофенадина у пожилых пациентов изучалась у 20 здоровых добровольцев в возрасте 65–80 лет. Значительных различий в фармакокинетике препарата по сравнению с людьми молодого возраста выявлено не было.

В сравнении с плацебо фексофенадин не оказывал влияния на среднюю продолжительность интервала QT у больных, получавших препарат в дозе до 480 мг/сут в течение 2 нед, и добровольцев, получавших фексофенадин в дозе до 800 мг/сут в течение 6 дней или 240 мг/сут – в течение 12 мес. Кроме того, не наблюдалось увеличения QT, когда препарат вводили в сочетании с эритромицином или кетоконазолом [15].

Эффекты фексофенадина (по отдельности или в сочетании с алкоголем) на вождение и психомоторную функцию были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 24 здоровых добровольцев. Фексофенадина гидрохлорид применяли ежедневно в дозах 120 или 240 мг однократно или в 2 приема (по 60 или 120 мг). В качестве контроля и положительного контроля использовали соответственно плацебо и клемастин в дозе 2 мг, которые назначали 2 раза в сутки в разные дни. Тесты на психомоторную функцию (критический трекинг, время реакции и устойчивость внимания) и стандартизованный тест на вождение в реальных условиях проводили через 1,5–4 ч после приема утренней дозы препаратов на 1, 4 и 5-й дни каждой серии исследований. На 5-й день перед тестированием пациенты получали умеренную дозу алкоголя.

Фексофенадин в любых дозах не влиял на способность управлять автомобилем, в то время как клемастин в сравнении с плацебо значительно ухудшал вождение на 1 и 4-й день. Ни клемастин, ни фексофенадин не усиливали действие алкоголя на способность управлять автомобилем. Авторы пришли к выводу о безопасности применения фексофенадина гидрохлорида в дозах до 240 мг/сут для пациентов, садящихся за руль автомобиля [12].

Множество исследований подтверждают, что фексофенадин не является седативным и не ухудшает работоспособность. Лоратадин также является антигистаминным препаратом без седативного эффекта, и психомоторные тесты подтверждают его безопасность в рекомендуемой дозе 10 мг в день. Однако исследования эффективности с более высокими дозами лоратадина (20 и 40 мг) показали значительное ухудшение и седативный эффект в некоторых объективных тестах производительности (например, время реакции выбора, исследование зрительно-моторной координации, тест перевода знаков одного кода в другой по заданному условному алфавиту) по сравнению с плацебо [16].

Таким образом, фексофенадин является активным метаболитом антагониста H₁-гистаминовых рецепторов терфенадина, который не обладает седативной активностью и не влияет на величину интервала QT.

Применяют препарат Фексадин® у взрослых и детей старше 12 лет. Антигистаминный эффект лекарственного средства проявляется через 1 ч после приема, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. После 28 дней приема не наблюдается развития толерантности. При пероральном приеме доз от 10 до 130 мг существует линейная зависимость «доза-эффект». Для 24-часовой эффективности лекарственного средства при АР достаточна доза 120 мг [17].

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что Фексадин® в дозе 120 мг 1 раз в день позволяет эффективно контролировать основные симптомы АР разной степени тяжести, не вызывает нежелательных побочных явлений и может являться препаратом выбора для базисной терапии как сезонного, так и круглогодичного АР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Scadding GK, Kariyawasam HH, Mirakian R et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856–89.
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Гл. ред. Р.М.Хайтов, Н.И.Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. [Allergologia. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Gl. red. R.M.Khaitov, N.I.Ill'ina. Moscow: Farmarus Print Media, 2014 (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).
- Лусс Л.В., Сидорович О.И. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: механизм взаимосвязи и тактика лечения. *Астма и аллергия*. 2015; 1: 31–4. [Luss L.V., Sidorovich O.I. Allergicheskii rinit i allergicheskii kon'unktivit: mekhanizm vzaimosvazi i taktika lecheniia. *Astma i allergiia*. 2015; 1: 31–4. (in Russian).]
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147–334.
- Church M, Church D. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 219–24.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. [Gushchin I.S. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'. Moscow: Farmarus print, 1998 (in Russian).]
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FE et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305–24.
- Axelrod D, Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy* 2008; 1: 19–29.
- Hoechst Marion Roussel. Fexofenadine prescribing information. Kansas City, Missouri, USA.
- Pratt CM, Mason J, Russell T et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1451–4.
- Mason J, Reynold R, Rao N. Системная безопасность фексофенадина гидрохлорида. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (5): 202–4. [Mason J, Reynold R, Rao N. Sistemnaia bezopasnost' feksofenadina gidrokhlorida. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (5): 202–4 (in Russian).]
- Howarth PH, Stern MA, Roi L et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 927–33.
- Ciprandi G, Cosentino C, Milanese M et al. Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2001; 56: 1068–70.
- Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine: A Review of its Use in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria. *Drugs* 2000; 59 (2): 301–21.
- Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: A unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2003; S69–S77.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Фексадин®. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Feksadin® (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сидорович Ольга Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». E-mail: olga_smail@yahoo.com

Лусс Людмила Васильевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"»

Olga I. Sidorovich – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: olga_smail@yahoo.com

Liudmila V. Luss – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Research Center – Institute of Immunology

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019