

В.А. Шкорботун¹, А.В. Кубышкин²¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев²ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Патогенетическое обоснование комбинированной терапии при аллергическом рините

Введение

Аллергический ринит (АР) является общей глобальной проблемой здравоохранения, от проявлений и последствий которой страдает приблизительно четверть мирового населения (Заболотный Д.И., 2000; Заболотный Д.И. и соавт., 2008; 2010; Izquierdo-Domínguez A. et al., 2013). Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АР повышается в течение последних трех десятилетий и составляет во всем мире 10–25%, в странах Европы — 20–30%, Новой Зеландии и Австралии — около 40%, Южной Африке — 17% (Bousquet J. et al., 2012; Duggan E.M. et al., 2012; Erkkola M. et al., 2012; Katelaris C.H. et al., 2012; Ozdoganoglu T., Songu M., 2012; Ramakrishnan J.B. et al., 2013).

Повсеместной является гиподиагностика АР: эпидемиологические исследования с участием как детей, так и взрослых, особенно пожилого возраста, свидетельствуют о том, что АР во многих случаях остается нераспознанным или трактованным как другие нозологии (Valovirta E., 2012; Hellings P.W. et al., 2013). Симптомы заболевания могут быть преходящими, и больной привыкает к ним. Другой важный фактор, способствующий недостаточному выявлению АР, — неспецифичность симптомов: зачастую вместо АР диагностируют различные формы неаллергического ринита, вследствие чего больной получает неадекватное лечение.

Повышение заболеваемости АР имеет многофакторную основу и обусловлено комплексным взаимодействием окружающей среды с организмом человека. До настоящего времени этиологические факторы, приводящие к росту заболеваемости АР, остаются недостаточно изученными. Подробно исследованы наследственная предрасположенность и наличие сенсibilизации к аллергенам (Varner A.E., 2002; Biagini J.M. et al., 2006). Влияние на распространенность АР таких факторов, как загрязнение атмосферного воздуха, курение, частые острые респираторные вирусные инфекции, неоднозначно (Ильина Н.И., Польшнер С.В., 2001; Fedortsiv O. et al., 2012).

Установлено, что у 40–77% больных АР развивается бронхиальная астма (БА), а у 70–92% больных БА — АР, что позволяет рассматривать АР как фактор высокого ри-

ска развития БА (Kariyawasam H.H., Rotiro-ti G., 2013; Perecinsky S. et al., 2013). Отмечено более тяжелое течение обоих заболеваний при их сочетании со значительным количеством сопутствующих осложнений.

В соответствии с современными представлениями об этиологии и механизмах развития АР и БА их рекомендуют рассматривать комплексно — с целью понимания патогенеза аллергического воспаления верхних и нижних дыхательных путей как единой системы. Результаты генетических исследований подчеркивают наличие тесной связи между этими двумя заболеваниями. При этом некоторые вопросы по-прежнему остаются без ответа. Какие ключевые события предрасполагают к одновременному поражению верхних и нижних дыхательных путей? Существуют ли критические иммунологические факторы, устанавливающие и поддерживающие хроническое воспаление в дыхательных путях? По нашему мнению, доскональное изучение и понимание механизмов развития заболевания обеспечит основу для рациональной терапии, предполагающей воздействие на сложный многокомпонентный воспалительный ответ, а не только на симптомы аллергии.

Патогенетические параллели АР и БА

На сегодняшний день установлено, что патофизиологические механизмы АР способствуют или предрасполагают к развитию БА у большого количества пациентов. Несмотря на различия, АР и БА имеют общие патофизиологические, морфологические и эпидемиологические особенности.

Аллергены, попадая в полость носа, частично оседают на реснитчатом эпителии и, вступая в местный контакт, вызывают сенсibilизацию организма. При их повторном попадании на сенсibilизированную слизистую оболочку запускается аллергическая реакция I типа, согласно классификации R.R.A. Coombs, P.G.H. Gell (1963). Клеточный ответ включает в себя хемотаксис клеток, секрецию цитокинов, активацию и дифференциацию эозинофилов, эпителиальных клеток, изменение состава лимфоцитов, снижение популяции CD₄-клеток. В дальнейшем происходит высвобождение активированными клетками

медиаторов воспаления, преимущественно гистамина и лейкотриенов, и сложная передача сигналов с помощью мессенджеров другим клеткам для их активации.

Гистамин представляет собой биологически активное вещество, синтезирующееся из гистидина путем его декарбоксилирования в аппарате Гольджи. Гистамин присутствует в большинстве тканей организма (в гранулах тучных клеток, базофилов, гистаминергических нервных клетках и др.) и выполняет функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций. Эффекты на H₁-гистаминовые рецепторы включают: сокращение гладких мышц (особенно трахеи и бронхов), усиление выделения слизи в дыхательных путях, дилатацию и повышение проницаемости капилляров, замедление атриовентрикулярной проводимости, отрицательный инотропный эффект, снижение артериального давления, рефлекторный выброс катехоламинов, усиление высвобождения медиаторов воспаления из нейтрофилов.

Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении, при помощи ферментной системы 5-липоксигеназы, естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования которой является лейкотриен A₄ — нестабильный эпиксид, который, соединяясь с водой, может превращаться неэнзиматическим путем в дигидроксикислый лейкотриен V₄ (ЛТВ₄) или, соединяясь с глутатионом, — в цистеинил-лейкотриен C₄ (ЛТС₄). ЛТС₄ с помощью γ-глутамилтрансферазы превращается в ЛТD₄ и затем, с помощью дипептидаз, — в ЛТЕ₄, который подвергается дальнейшему метаболизму. У человека небольшая, но постоянная часть ЛТЕ₄ экскретируется в неизменном виде с мочой, благодаря чему можно контролировать выработку лейкотриенов при БА и других заболеваниях.

Рецепторы для ЛТВ₄ и цистеиниловых лейкотриенов различны. Основной эффект ЛТВ₄, по-видимому, состоит в привлечении и активации клеток, участвующих в воспалении, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. ЛТВ₄, как считается, играет важную роль в развитии гнойного воспаления, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний. Однако его роль в патогенезе аллергических заболеваний

вызывает сомнения и остается неясной. Цистеиниловые лейкотриены (ЛТС₄, LTD₄, LTE₄) — важные проастрматические медиаторы, связывающиеся с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами в дыхательных путях человека и вызывающие симптомы со стороны дыхательных путей, включая бронхоконстрикцию, нарушение проницаемости стенок сосудов, выделение слизи и накопление эозинофилов.

Таким образом, под воздействием важнейших медиаторов — гистамина и лейкотриенов — начинается хемотаксис клеток и формирование воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. В дальнейшем происходит взаимодействие с иммунной системой, развитие пролиферативно-фибропластической реакции, хронизация воспаления.

АР характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа различными клетками. При постоянном воздействии аллергенов воспаление персистирует круглогодично, при сезонном — имеет интермиттирующий характер, постепенно угасая при прекращении влияния причинно-значимого аллергена. Доказано, что даже в отсутствие симптомов у больных персистирующим АР сохраняется воспаление слизистой оболочки полости носа — «минимальное персистирующее воспаление». Симптомы персистирующего АР являются результатом сложного взаимодействия триггерных факторов и продолжающейся воспалительной реакции. В процессе аллергического воспаления формируется повышенная неспецифическая реактивность слизистой оболочки полости носа.

Неспецифическая назальная гиперреактивность является одной из основных особенностей АР. Она характеризуется повышенным ответом на раздражители неаллергической природы, вызывающие чихание, заложенность носа и/или ринорею. Назальная гиперреактивность обусловлена деструкцией и повышенной проницаемостью реснитчатого эпителия, усилением высвобождения медиаторов, повышением чувствительности рецепторных, медиаторных и эффекторных клеток и как результат — усилением потока афферентных импульсов в центральную нервную систему. При этом действие аллергенов на слизистую оболочку полости носа вызывает более выраженные клинические проявления АР. Назальная гиперреактивность является весьма существенным фактором, наличие которого всегда следует учитывать при диагностике и лечении АР.

Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА: аллергическое воспаление слизистой оболочки полости носа и бронхов играет главную роль в их патогенезе. Причем одни и те же клетки и медиаторы формируют воспаление слизистой оболочки и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест со специфическим аллергеном у больных АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов, а провокация слизистой оболочки полости носа, в свою очередь,

вызывает воспаление в бронхах. Так, стимуляция аллергеном слизистой оболочки полости носа приводит к дистальному бронхиальному воспалению и, наоборот, стимуляция аллергеном бронхов может спровоцировать воспаление слизистой оболочки полости носа, о чем свидетельствует накопление эозинофилов (Braunstahl G.J. et al., 2003). Хроническое воспаление и ремоделирование слизистой оболочки верхних дыхательных путей может являться частью генерализованного поражения дыхательной системы, включая нижнюю часть дыхательного тракта. Приведенные факты подтверждают концепцию «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь АР и БА и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами, важнейшими из которых являются секреция гистамина и высвобождение лейкотриенов (Togias A., 2003). При сочетании АР и atopической БА имеют место морфологические и функциональные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, более выраженные при круглогодичной форме АР (Нестерова А.В., Нестеров А.С., 2012).

АР и качество жизни пациента

Несмотря на то что АР не является тяжелым заболеванием, он оказывает существенное влияние на качество жизни, психологическое состояние и социальное функционирование пациента. Около 55% больных АР отмечают серьезные нарушения качества жизни (Shariat M. et al., 2012). Согласно данным исследования ERAF, 35% больных круглогодичным АР отмечают негативное воздействие заболевания на сон, 70% — карьеру, 90% — личную жизнь (Demoly P. et al., 2003). Исследование ERASM показало, что >70% больных сезонным АР отмечают нарушения настроения и сна в сезон пыления (Demoly P. et al., 2002). Нарушения сна оказывают значительное влияние на общее состояние и качество жизни таких больных. Как правило, степень нарушений сна напрямую коррелирует с тяжестью заболевания, приводит со временем к снижению производительности труда и социального функционирования, формированию синдрома хронической усталости, который, в свою очередь, повышает риск возникновения сопутствующих заболеваний.

Международные руководства по контролю АР

В течение последних 10 лет разработано большое количество международных руководств и консенсусов с целью обеспечения врачей основными рекомендациями по диагностике и лечению АР. Их внимание сосредоточено на улучшении понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе аллергического воспаления. В 2001 г. впервые разработан протокол Международной рабочей группы инициативы Всемирной организации здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на аст-

му» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA), в котором отмечена тесная связь этих двух заболеваний (Bousquet J. et al., 2001). В 2012 г. опубликован последний пересмотр ARIA, в котором представлены четкие однозначные клинические и практические рекомендации относительно лечения АР на основе современных научных данных. Документ представляет собой 10 рекомендаций по первичной, вторичной и третичной профилактике аллергии, АР и БА, 31 — по управлению АР и 7 — по управлению коморбидным состоянием: АР и БА у одного и того же пациента. Согласно ARIA (2012), больные персистирующим АР подлежат обследованию на предмет наличия БА; пациентам с БА необходимо провести диагностику АР; больным АР и БА показано комбинированное лечение, поскольку контроль первого заболевания может предотвратить развитие второго (Bousquet J. et al., 2012).

Подходы к терапии

Несмотря на многообразие методов лечения, не всегда удается достигнуть стойкого клинического эффекта, что усугубляется сложностью патогенеза АР. Необходимость комбинированной терапии АР подтверждена многочисленными клиническими, функциональными и морфологическими исследованиями (Хаитов Р.М. (ред.), 2002; Гуштин И.С. и соавт., 2003; Holgate S.T., Broide D., 2003).

Лечение пациентов с АР включает: элиминацию причинно-значимых аллергенов, аллергенспецифическую иммунотерапию, применение антигистаминных препаратов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, кромонов, топических глюкокортикоидов (ГК), моноклональных антител, симптоматическую терапию.

Традиционно лечение связано с базисной терапией, направленной на подавление аллергического процесса в органе-мишени и санацию очагов инфекции. Перспективны методы иммунотерапии, влияющие на Th₁/Th₂-дисбаланс. Патогенетическим методом лечения является аллергенспецифическая иммунотерапия, эффективность которой может достигать ≥80–90% (Гуштин И.С. и соавт., 2003; Пухлик Б.М. и соавт., 2007; Гогунская И.В., 2010). Аллергенспецифическую иммунотерапию необходимо проводить в течение нескольких лет, соблюдая строгий протокол лечения. Механизм ее действия связан с переключением синтеза иммуноглобулин Е-специфических антител, вырабатываемых после введения аллергена, на синтез блокирующих иммуноглобулин G-антител. При этом происходит переключение иммунного ответа с Th₂- на Th₁-клетки, торможение как ранней, так и поздней фазы иммуноглобулин Е-опосредованной аллергической реакции, угнетение развития воспаления и неспецифической тканевой гиперреактивности (Гуштин И.С. и соавт., 2003; Holgate S.T., Broide D., 2003). Проведение аллергенспецифической иммунотерапии часто невозможно при наличии очагов инфекции или других противопоказаний (тяжелый иммунодефицит; онкологические заболевания; тяжелые психические расстройства; прием блокаторов β-адренорецепторов; несоблюдение

пациентом схемы лечения; тяжелая БА, неконтролируемая фармакотерапией; сердечно-сосудистые заболевания с возможностью осложнений при применении эпинефрина; возраст младше 5 лет).

В последние годы широко применяют элиминационную терапию: изменение места жительства в период цветения, применение воздухоочистителей, пылесосов, синтетических наполнителей для подушек и одеял.

Антигистаминные препараты в лечении пациентов с АР. Левецетиризин

В настоящее время антигистаминные препараты являются препаратами выбора при АР легкой степени тяжести. При АР средней и тяжелой степени их применяют в сочетании с препаратами базисной терапии. В группе антигистаминных препаратов насчитывается более 150 блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов.

Антигистаминные препараты I поколения обеспечивают блокаду H_1 -гистаминовых рецепторов в течение 4–12 ч; II поколения — 12–24 ч. В результате их действия гистамин не может взаимодействовать с H_1 -гистаминовыми рецепторами, что препятствует развитию симптомов аллергической реакции немедленного типа (зуд и заложенность носа, чихание, ринорея, бронхоспазм, спазм гладких мышц). Чувствительность больных к антигистаминным препаратам I поколения вариабельна; выражен эффект седации, возможно развитие тахифилаксии. Противопоказаниями к их применению являются: гипертрофия предстательной железы, задержка мочи, глаукома, заболевания печени, эпилепсия, порфирия. Побочные эффекты включают сонливость (при индивидуальной гиперчувствительности или применении высоких доз возможно возбуждение), головную боль, слабость, атропиноподобные эффекты (задержка мочи, сухость во рту, нарушения со стороны органа зрения, желудочно-кишечного тракта и печени), артериальную гипотензию, сыпь на коже, фотосенсибилизацию, экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, депрессию, расстройства сна, тремор, судороги, повышенную потливость, миалгию, парестезии, нарушения кровотока. Некоторые препараты вызывают нарушения ритма сердца, в частности, желудочковую аритмию, удлинение интервала Q–T. Большинство антигистаминных препаратов I поколения не рекомендовано для лечения при АР (Колхир П.В., 2010).

Антигистаминные препараты II поколения практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, не обладают седативным и холинолитическим действием, не вызывают тахифилаксии, практически не оказывают влияния на психомоторные функции, обладают более длительным периодом полувыведения, что позволяет снизить дозу и уменьшить кратность приема.

Одним из наиболее современных представителей антигистаминных препаратов нового поколения, которые на сегодняшний день показаны для лечения АР (включая

персистирующий АР), является левецетиризин. Фармакологические исследования продемонстрировали, что левецетиризин обладает более благоприятным профилем фармакокинетики и фармакодинамики, по сравнению с другими часто применяемыми блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов, что обуславливает его значительные преимущества (del Cuavillo A. et al., 2006).

В этом контексте привлекает внимание препарат Зилола® (левецетиризин) компании «Richter Gedeon» (Венгрия). Препарат влияет на гистаминзависимую стадию развития аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, таким образом, предупреждая развитие и облегчая течение аллергических реакций. Устранение ринореи обусловлено антиэкссудативным, противозудным и противовоспалительным действием препарата. Отметим, что при применении в терапевтических дозах левецетиризин (Зилола®) практически не проявляет седативного эффекта.

Препарат быстро и экстенсивно абсорбируется, его распределение ограничено, метаболизм минимален, связывание с H_1 -гистаминовыми рецепторами обратимо при высокой аффинности, селективности по сравнению с другими блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов (Gillard M. et al., 2005; del Cuavillo A. et al., 2006; Frossard N. et al., 2008). Эти свойства объясняют быстрое начало действия препарата и его длительность, высокую эффективность и меньшую частоту нежелательных явлений (Verster J.C. et al., 2003; Hulhoven R. et al., 2007; McDonald K. et al., 2008).

В ходе клинических исследований у взрослых и детей установлено, что левецетиризин высокоэффективен в уменьшении выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита (включая ринорею, чихание, заложенность носа, зуд в носу и глазах, слезотечение) и способствует клинически значимому улучшению качества жизни пациентов (Bachert C. et al., 2004; Hulhoven R. et al., 2007). Фармакологические свойства препарата включают короткое время достижения максимальной концентрации в плазме крови (0,9 ч), длительный эффект (до 32 ч), высокий показатель оккупации рецепторов.

Кроме того, в клинических исследованиях и в условиях реальной жизни левецетиризин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, ассоциируясь с низкой частотой нежелательных явлений, отсутствием влияния на когнитивные, психометрические показатели и управление транспортными средствами, а также низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

При АР среднетяжелой и тяжелой степени к терапии антигистаминными препаратами II поколения подключают интраназальные ГК и/или блокаторы лейкотриеновых рецепторов, топические кромоны.

В настоящее время получен опыт применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве препаратов базисной терапии при АР и/или БА. Их применение способствует устойчивому снижению частоты и уменьшению выраженности

клинических симптомов, позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства пациентов с интермиттирующим и персистирующим течением заболевания (Фарбер И.М., 2009). Одним из представителей данного класса является препарат Синглон® («Richter Gedeon»).

Учитывая сложный многокомпонентный механизм развития АР с участием важнейших медиаторов воспаления — гистамина и лейкотриенов, его тесную связь с БА, тенденцию к хронизации, целесообразным, на наш взгляд, является применение в качестве базисной терапии комбинации антигистаминных препаратов II поколения и блокаторов лейкотриеновых рецепторов. Такой выбор обусловлен, с одной стороны, воздействием на разные звенья патогенеза АР (торможение развития и ранней, и поздней фазы аллергической реакции), с другой — потенцированием противовоспалительного эффекта, что особенно актуально в связи с тенденцией АР к хронизации и персистенции воспалительного процесса.

Одним из вариантов лечения при АР средней и тяжелой степени является применение ингаляционных ГК. Они тормозят развитие аллергической реакции, уменьшают количество эозинофилов, тучных клеток и Т-клеток в слизистой оболочке, уменьшают назальную и бронхиальную секрецию, чувствительность рецепторов к раздражающим веществам, обладают низкой биодоступностью (что подтверждает их топический эффект) и не приводят к значительному снижению выработки эндогенного кортизола. При применении ингаляционных ГК возможны побочные эффекты: носовое кровотечение, сухость и образование кровяных корок в носу. Суточная доза препарата определяется нозологической формой заболевания и выраженностью клинической симптоматики.

Кромогликат натрия оказывает мембраностабилизирующее действие, препятствует дегрануляции тучных клеток и выделению из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов (в том числе медленно реагирующей субстанции) и других биологически активных веществ. Кромоны, характеризующиеся низкой частотой побочных эффектов, менее эффективны в лечении АР; их применяют с профилактической целью, при легкой степени тяжести заболевания либо в сочетании с антигистаминными препаратами.

Заключение

Комбинированная терапия АР с применением современных антигистаминных препаратов II поколения (Зилола®) и антагонистов лейкотриеновых рецепторов (Синглон®), в частности у пациентов с сопутствующей БА, позволяет прервать патогенетический порочный круг и предупредить генерализованное поражение дыхательной системы, улучшить качество жизни больного, а также сократить затраты на лечение.

Список использованной литературы

Гогунская И.В. (2010) Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови

больных аллергическим ринитом при проведении специфической иммунотерапии инъекционным и пероральным путем. Запорож. мед. журн., 12(3): 95–97.

Гущин И.С., Емельянов А.В., Козлов В.С. и др. (2003) Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Пособие для врачей. Агентство медицинской информации «РИА-АМИ», Санкт-Петербург, 48 с.

Заболотный Д.И. (2000) Лечение больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, ассоциированным с бронхиальной астмой. Укр. пульмонол. журн., 2: 43–46.

Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Пелешенко Н.А. (2008) Балльная оценка клинико-иммунологического состояния лиц различного возраста с хроническим риносинуситом. Ринология, 4: 3–6.

Заболотный Д.И., Митин Ю.В., Безшапочный С.Б., Деева Ю.В. (2010) Оториноларингология (учебник). ВСИ «Медицина», Киев, 496 с.

Ильина Н.И., Польнер С.В. (2001) Круглогодичный аллергический ринит. Consilium Medicum, 3(8): 384–393.

Колхир П.В. (2010) Доказательная аллергология-иммунология. Практическая медицина, Москва, 527 с.

Нестерова А.В., Нестеров А.С. (2012) Иммуногенетические особенности аллергического ринита при сочетании с atopической бронхиальной астмой у детей. Современные проблемы науки и образования, 5: www.science-education.ru/105-6921.

Пухлик Б.М., Пухлик С.М., Корищкая И.В., Гогунская И.В. (2007) Пероральная специфическая иммунотерапия аллергического ринита. Ринология, 1: 26–30.

Фарбер И.М. (2009) Эффективность медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и реабилитации у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Москва, 136 с.

Хантов Р.М. (ред.) (2002) Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 623 с.

Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W. et al.; XPERT Study Group (2004) Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol., 114(4): 838–844.

Biagini J.M., LeMasters G.K., Ryan P.H. et al. (2006) Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. Pediatr. Allergy Immunol., 17(4): 278–284.

Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B. et al.; World Health Organization Collaborat-

ing Center for Asthma and Rhinitis (2012) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J. Allergy Clin. Immunol., 130(5): 1049–1062.

Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 108(5 Suppl.): S147–S334.

Braunstahl G.J., Fokkens W.J., Overbeek S.E. et al. (2003) Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. Clin. Exp. Allergy, 33(5): 579–587.

Coombs R.R.A., Gell P.G.H. (1963) The classification of allergic reactions underlying diseases. In: P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs (Eds.) Clinical Aspects of Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 217–237.

del Cuvillo A., Mullol J., Bartra J. et al. (2006) Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 16 Suppl. 1: 3–12.

Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M., Klossek J.M.; Groupe Pragma (2003) ERAP, a pharmaco-epidemiologic survey on perennial allergic rhinitis in every day medical practice in France. Presse Med., 32(23): 1066–1073.

Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M.; PRAGMA (2002) ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in everyday general medical practice in France. Allergy, 57(6): 546–554.

Duggan E.M., Sturley J., Fitzgerald A.P. et al. (2012) The 2002–2007 trends of prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in Irish schoolchildren. Pediatr. Allergy Immunol., 23(5): 464–471.

Erkkola M., Nwaru B.I., Kaila M. et al. (2012) Risk of asthma and allergic outcomes in the offspring in relation to maternal food consumption during pregnancy: a Finnish birth cohort study. Pediatr. Allergy Immunol., 23(2): 186–194.

Fedortsiv O., Brozek G., Luchyshyn N. et al. (2012) Prevalence of childhood asthma, rhinitis, and eczema in the Ternopil region of Ukraine — results of BUPAS study. Adv. Med. Sci., 57(2): 282–289.

Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. (2008) Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. Br. J. Clin. Pharmacol., 65(2): 172–179.

Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P., Baltes E. (2005) Histamine H₁ receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H₁-antihistamines. Inflamm. Res., 54(9): 367–369.

Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al. (2013) Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy, 68(1): 1–7.

Holgate S.T., Broide D. (2003) New targets for allergic rhinitis — a disease of civilization. Nat. Rev. Drug Discov., 2(11): 902–914.

Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M. et al. (2007) Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. Eur. J. Clin. Pharmacol., 63(11): 1011–1017.

Izquierdo-Dominguez A., Valero A.L., Mullol J. (2013) Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. Curr. Allergy Asthma Rep., 13(2): 142–151.

Kariyawasam H.H., Rotiroti G. (2013) Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 21(1): 79–86.

Katalaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. (2012) Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. Clin. Exp. Allergy, 42(2): 186–207.

McDonald K., Trick L., Boyle J. (2008) Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. Hum. Psychopharmacol., 23(7): 555–570.

Ozdoganoglu T., Songu M. (2012) The burden of allergic rhinitis and asthma. Ther. Adv. Respir. Dis., 6(1): 11–23.

Perecinsky S., Legath L., Orolin M. (2013) Can reversibility of nasal obstruction predict the grade of bronchial hyperreactivity? Bratisl. Lek. Listy, 114(1): 23–26.

Ramakrishnan J.B., Kingdom T.T., Ramakrishnan V.R. (2013) Allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: their impact on lower airways. Immunol. Allergy Clin. North Am., 33(1): 45–60.

Shariat M., Pourpak Z., Khaesi M. et al. (2012) Quality of life in the Iranian adults with allergic rhinitis. Iran J. Allergy Asthma Immunol., 11(4): 324–328.

Togias A. (2003) Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. J. Allergy Clin. Immunol., 111(6): 1171–1183.

Valovirta E. (2012) Managing co-morbid asthma with allergic rhinitis: targeting the one-airway with leukotriene receptor antagonists. World Allergy Organ J., 5(Suppl. 3): S210–S211.

Varner A.E. (2002) The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? Chest, 121(4): 1308–1316.

Verster J.C., Volkerts E.R., van Oosterwijk A.W. et al. (2003) Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance, and mood. J. Allergy Clin. Immunol., 111(3): 623–627.

Получено 18.03.2013

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Синглон®

Р.с. UA/10511/01/01, UA/10511/02/01, UA/10511/02/02 от 30.03.2010 г. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг монтелукаста (в форме натрия монтелукаста 10,4 мг), 1 жевательная таблетка по 4/5 мг содержит 4/5 мг монтелукаста (в форме натрия монтелукаста 4,16/5,2 мг). **Фармакотерапевтическая группа.** Средства для системного применения при obstructивных заболеваниях дыхательных путей. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. **Код АТС.** R03D C03. **Фармакологические свойства.** Монтелукаст проявляет высокую аффинитивность и селективность к цистенил-лейкотриеновым рецепторам CysLT₁. В дозе 5 мг он снижает бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией LTD₄. Бронходилатация сохраняется в течение 2 ч после приема препарата. Монтелукаст снижает как раннюю, так и позднюю фазу бронхоконстрикции, вызванной антигеном. У взрослых и детей в возрасте 2–14 лет значительно уменьшается количество эозинофилов в мокроте и периферической крови, улучшая клинический контроль БА. **Показания.** Лечение при БА: как дополнительная терапия у пациентов с персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, которая недостаточно контролируется ингаляционными ГК и блокаторами

β-адренорецепторов короткого действия; для облегчения симптомов сезонного АР у пациентов с БА и сопутствующим сезонным АР. **Профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.** **Побочные эффекты.** Со стороны кровеносной и лимфатической системы: повышенная склонность к кровотечениям; со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия, судороги мышц; со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, диарея, сухость во рту, нарушения пищеварения, тошнота, рвота; со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня трансаминаз в плазме крови, холестатический гепатит; со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангиоэдема, склонность к появлению гематом, крапивница, зуд, сыпь; со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия, в том числе спазм мышц; со стороны психики: нарушения сна, галлюцинация, психомоторная гиперактивность, депрессия, бессонница; общие нарушения и нарушения, связанные с приемом препарата: астения/усталость, недомогание, отеки, жажда. **Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.**