

Maciej Ciebiada<sup>1</sup>, Małgorzata Go'rska-Ciebiada<sup>1</sup>, Lawrence M. DuBuske<sup>2</sup>, Paweł Go'rski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pneumology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>2</sup> Immunology Research Institute of New England, Gardner, Massachusetts

# Применение препарата МОНТЕЛУКАСТ в сочетании с дезлоратадином или левоцетиризином для лечения персистирующего аллергического ринита

## Введение

Лейкотриены и гистамины выполняют ключевую роль в развитии аллергического воспаления. Лейкотриены способны вызывать бронхоконстрикцию [1], увеличивать микрососудистую проницаемость с образованием отека [2], стимулировать секрецию слизи [3] и увеличивать количество воспалительных клеток [4–6]. Кортикостероиды не влияют на синтез лейкотриенов [7, 8], которые могут вызывать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой (БА) или заложенность носа у больных с персистирующим аллергическим ринитом (АР), несмотря на терапию глюкокортикостероидами. Таким образом, лейкотриены являются важной целью в лечении аллергических заболеваний с помощью антагонистов рецепторов лейкотриенов, включая монтелукаст натрия, зафирлукаст и пранлукаст.

Meltzer и коллеги [9] использовали монтелукаст в качестве монотерапии либо в комбинации с лоратадином как представителем группы антигистаминных препаратов в качестве нового лечения сезонного АР. Kugowski и соавторы [10] предложили комбинацию монтелукаста с гидрохлоридом цетиризина для профилактического лечения сезонного ринита. В нескольких испытаниях [9, 11–13] была оценена эффективность применения антилейкотриенов

отдельно или в комбинации с антигистаминными препаратами при лечении сезонного АР. Patel [14], Chen [15] и их соавторы оценивали эффективность применения монтелукаста в лечении круглогодичного АР.

## Методы

Сорок пациентов в возрасте 18–65 лет (средний возраст  $\pm$  среднеквадратическое отклонение –  $28,9 \pm 2,7$  года), из которых было 30 женщин и 10 мужчин с персистирующим АР, были включены в это исследование. АР определяли в соответствии с практическими рекомендациями по АР и его влиянию на БА (ARIA), в соответствии с которыми термин «персистирующий» означает, что симптомы присутствуют «более 4 дней в неделю на протяжении более 4 недель» [16]. Для выбора пациентов, принимавших участие в исследовании, использовались следующие критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; персистирующий АР на протяжении по крайней мере 2 лет; оценка заложенности носа, по крайней мере 2 по 4-балльной шкале (где 0 – отсутствие заложенности, 3 – сильная заложенность); сенсибилизация к круглогодичным аллергенам, характерным для Центральной Европы (клещ домашней пыли, кошка и собака), подтвержденная положительными результатами инъекционных кожных проб. Критерии

исключения: сопутствующая сенсibilизация к сезонным аллергенам (пыльца трав, деревьев и других растений), БА, курение, инфекции дыхательных путей в течение 6 недель, предшествующих исследованию, беременность, кормление грудью, тяжелые заболевания, искривление носовой перегородки, носовые полипы, острый или хронический риносинусит, а также любая другая патология, которая может повлиять на носовое дыхание или паттерны ночного сна. Пациентам был запрещен прием любых противоаллергических препаратов в ходе исследования, кроме исследуемых лекарственных средств. Никто из участников не подлежал аллерген-специфической иммунотерапии.

#### **Дизайн исследования**

Это исследование было проведено согласно рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому перекрестному дизайну с использованием двух групп. Протокол исследования был одобрен местным Советом по этике Медицинского университета Лодзи. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Пациенты были включены в течение 4 месяцев (июнь–сентябрь), а затем исследование проводилось в течение 7 месяцев (сентябрь–март). Исследование включало в себя четыре 6-недельных лечебных периода. Лечебные периоды были разделены между собой 2-недельными перерывами.

После 2-недельного вводного периода пациентам было предложено заполнить базовый симптоматический опросник, а также была проведена физическая оценка и сделаны инъекционные кожные пробы. Всем пациентам были проведены спирометрия, акустическая ринометрия, передняя риноскопия, назальный лаваж, а также пробы крови. Пациенты, прошедшие отбор согласно критериям включения, были случайным образом распределены в 2 группы: в первой группе участники получали только монтелукаст, только дезлоратадин, комбинацию этих препаратов или плацебо (20 пациентов); во второй – только монтелукаст, только левоцетиризин, комбинацию этих препаратов или плацебо (20 пациентов). Последовательность лечения была определена случайным образом.

После каждого 6-недельного лечебного периода проводилась оценка симптоматического дневника пациента, применения исследуемых препаратов, использования сопутствующих препаратов, а также проявления побочных эффектов. Эти данные получали в ходе повторяющихся визитов пациентов к врачу с целью проведения клинических анализов и сопутствующих исследований. В ходе исследования в качестве ежедневной терапии использовали: монтелукаст натрия (суточная доза – 10 мг), дезлоратадин (суточная доза – 5 мг), левоцетиризин (суточная доза – 5 мг) или плацебо. Препараты были изготовлены сотрудниками больничных аптек и помещены в одинаковые белые капсулы. Прием препаратов назначался один раз в сутки перед сном.

#### **Конечные точки эффективности**

##### **Оценка эффективности**

Первичной конечной точкой была оценка назальных симптомов в дневное время, включая заложенность носа, чихание, зуд и выделения. Объективные данные о заложенности носа были получены при помощи акустической ринометрии. Вторичные конечные точки: общая оценка врача, оценка глазных симптомов в дневное время, общая оценка симптомов, а также концентрация катионного белка эозинофилов (КБЭ) в назальных смывах.

##### **Общая оценка врача**

Общая оценка врача основывалась на истории болезни пациента и физическом осмотре, без учета данных ежедневных дневников пациента.

##### **Оценка выраженности симптомов**

##### **и использование лекарственных препаратов**

Регистрировались данные оценки выраженности индивидуальных назальных и глазных симптомов в дневное время. Данные оценки симптомов записывали для каждого пациента до лечения (базовая оценка), а затем ежедневно в течение первой недели, а также на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й и 42-й день каждого лечебного периода. Выраженность симптомов оценивалась по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптомов, 1 – легкие проявления (симптомы имеются, но не раздражают), 2 – умеренные (симптомы имеются и раздражают), 3 – тяжелые проявления симптомов (симптомы мешают или не позволяют заниматься повседневными делами) [17]. Прием препаратов фиксировался как количество таблеток, получаемых в течение суток.

##### **Оценка назальных симптомов**

Оценку проводили на основании тщательно отобранных данных по 4 индивидуальным симптомам (заложенность носа, ринорея, назальный зуд и чихание).

##### **Общая оценка назальных симптомов в дневное время**

Сумма оценок 4 индивидуальных симптомов была определена в качестве общей оценки назальных симптомов в дневное время. Максимальное значение общей оценки назальных симптомов составляло 12 баллов [17].

##### **Оценка глазных симптомов в дневное время**

Отдельно фиксировались оценки 4 индивидуальных симптомов (зуд, покраснение, слезотечение и опухшие глаза). Оценку глазных симптомов в дневное время определяли как сумму оценок 4 индивидуальных симптомов [17].

##### **Мониторинг заложенности носа**

Для объективной и количественной оценки заложенности носа применялась акустическая ринометрия, как описано у Hilberg [18]. Пациентам была проведена акустическая ринометрия (Rhino Scan 2000; Rhinometrics, Assens, Дания) при первом рандомизационном визите, а также при последнем визите в конце каждого 6-недельного

лечебного периода. В каждом случае ринометрия проводилась в обе ноздри до и через 15 минут после интраназального применения 2 впрыскиваний деконгестанта (0,1% ксилометазолин).

**Оценка минимальной площади поперечного сечения носовых полостей**

Минимальная площадь поперечного сечения (МППС) носовых полостей измерялась в верхней части нижней носовой полости обеих ноздрей и была представлена средним значением МППС для обеих ноздрей.

**Передняя риноскопия**

Для оценки морфологических особенностей носовой полости и ее проходимости при рандомизационном визите перед началом исследования проводили отоларингологическое обследование при помощи оптического метода. Было проведено исследование костно-хондральной структуры при помощи описания морфологических свойств слизистой оболочки носа с учетом ее цвета, отечности покраснения и выделений.

**Мониторинг медиаторов воспаления**

Назальный лаваж проводился по методу Greiff и соавторов [19]. Пациенты должны были сидеть так, чтобы голова была согнута к грудной клетке. При помощи шприца, соединенного с резиновой воронкой, в одну ноздрю впрыскивалось 5 мл 0,9 % натрия хлорида. Пациент при этом не должен был дышать через нос, двигаться или глотать, держать шприц с воронкой, не вынимая ее из ноздри. Через 5 минут интраназально выдерживания образец смыва стекал обратно в шприц. Затем процедуру проводили для другой ноздри. После чего смыв был центрифугирован (1000 об./мин в течение 10 минут), надосадочную жидкость собирали и замораживали (-70 C°) для дальнейших исследований.

**Назальный лаваж**

Концентрацию КБЭ в назальном смыве измеряли при помощи сэндвич-метода иммунологического анализа (UniCAP; Pharmacia Diagnostics, Уппсала, Швеция) со стандартным диапазоном результатов анализа от 2 до 200 мг/л.

**Спирометрия и инъекционные кожные пробы**

Спирометрию проводили во время выборочного визита при помощи спирометра, подключенного к компьютеру (Lung Test 1000; MES Dymek, D'browski SA, Краков, Польша), в соответствии со стандартными рекомендациями. Использовали номинальные значения Европейского общества Угля и Стали [20]. Значения были выражены в процентах от прогнозируемых величин. Инъекционные кожные пробы на общие аллергены (Allergopharma, Рейнбек, Германия) были взяты у каждого пациента за 1 день до начала исследования.

**Статистические методы**

Для статистического анализа были задействованы дисперсионный критерий Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни и критерий Уилкоксона.

**Результаты исследования**

Из 350 обследованных пациентов были отобраны 40 человек. Присутствие сопутствующей сенсibilизации к сезонным аллергенам было наиболее частой причиной исключения пациента из исследования. Базовые данные пациентов, которые были включены в исследование, приведены в таблице 1.

Начальные характеристики 40 исследуемых пациентов		
Таблица 1		
Характеристика	Группа монтелукаст–левоцетиризин (n=20)	Группа монтелукаст–дезлоратадин (n=20)
Пол (женщины / мужчины)	14 / 6	16 / 4
Возраст, годы	23,65 ± 2,1	34,1 ± 2,69
Длительность персистирующего АР, годы	5,65 ± 0,85	7,85 ± 1,32

Два пациента, которые прекратили участие до завершения исследования, были отмечены при последнем визите. Никто из пациентов не прекратил своего участия на ранних стадиях исследования (визиты 1–9). Также не было прекращения участия по причине побочных эффектов. Причиной прекращения участия в исследовании было изменение места жительства и смена работы. У всех пациентов была аллергия на клеща домашней пыли, 6 пациентов были чувствительны к аллергенам собак и кошек. Еще два пациента имели повышенную чувствительность ко всем постоянным аллергенам, которые применяются при инъекционных кожных пробах. Ни у кого из пациентов не было БА, искривления носовой перегородки или носовых полипов.

**Монотерапия дезлоратадином, левоцетиризином или монтелукастом**

**Оценка симптомов**

Монотерапия дезлоратадином, левоцетиризином и монтелукастом улучшила оценку симптомов касательно первичных и вторичных ожидаемых результатов. По сравнению с начальным уровнем (до лечения) применение монтелукаста (в обеих группах), дезлоратадина и левоцетиризина в качестве монотерапии значительно улучшило оценку назальных симптомов (выраженность зуда, чихания, выделений и заложенности), а также оценку глазных симптомов в дневное время и общую оценку симптомов.

**Оценка дневных назальных симптомов**

Эффективность монтелукаста значительно превосходила плацебо по каждому из индивидуальных симптомов при оценке назальных симптомов в дневное время в обеих группах исследования, за исключением назальных выделений в группе монтелукаст–левоцетиризина (оценка зуда  $p = 0,03$ , других симптомов –  $p < 0,001$  для монтелукаста по сравнению с плацебо в обеих группах) (табл. 2).

**Таблиця 2**  
Оценка симптомов, концентрации КБЭ в назальных смывах и показатели акустической ринометрии на начальном уровне и после 6 недель лечения

Оценка симптомов в группах исследования	Группа монтелукаст–левоцетиризин (n = 20)				Группа монтелукаст–дезлоратадин (n = 20)			
	Чихание	Выделения	Зуд	Заложенность носа	Чихание	Выделения	Зуд	Заложенность носа
<b>Оценка назальных симптомов</b>								
Начальная	1,95 ± 0,21	2,05 ± 0,25	1,4 ± 0,27	2,55 ± 0,11	1,85 ± 0,2	2,1 ± 0,17	1,45 ± 0,23	2,3 ± 0,1
Плацебо	1,36 ± 0,24 <sup>b</sup>	1,38 ± 0,23 <sup>b</sup>	0,71 ± 0,21 <sup>b</sup>	1,55 ± 0,24	1,36 ± 0,22 <sup>c,d</sup>	1,66 ± 0,21 <sup>c</sup>	0,8 ± 0,22 <sup>b</sup>	1,91 ± 0,2
Антигистамин	0,67 ± 0,21 <sup>b,d</sup>	0,97 ± 0,23 <sup>b,d</sup>	0,38 ± 0,17 <sup>b,e</sup>	1 ± 0,19	0,98 ± 0,18 <sup>b,d</sup>	1,04 ± 0,22 <sup>b,d</sup>	0,43 ± 0,16 <sup>b,f</sup>	1,3 ± 0,23
Монтелукаст	0,81 ± 0,2 <sup>b,d</sup>	1,16 ± 0,21 <sup>b</sup>	0,39 ± 0,15 <sup>b,e</sup>	1,09 ± 0,2	0,89 ± 0,16 <sup>b,d</sup>	0,96 ± 0,2 <sup>b,d</sup>	0,49 ± 0,15 <sup>b,d</sup>	1,26 ± 0,18
Монтелукаст + антигистамин	0,44 ± 0,15 <sup>b,d,g</sup>	0,74 ± 0,16 <sup>b,d,h</sup>	0,21 ± 0,1 <sup>b,f</sup>	0,76 ± 0,16	0,74 ± 0,14 <sup>b,d,i</sup>	0,96 ± 0,18 <sup>b,d</sup>	0,32 ± 0,12 <sup>b,d</sup>	1,03 ± 0,17
<b>Общая оценка назальных симптомов в дневное время</b>								
Начальная	7,95 ± 0,68				7,7 ± 0,49			
Плацебо	4,99 ± 0,76				5,73 ± 0,6			
Антигистамин	3,02 ± 0,64				3,74 ± 0,54			
Монтелукаст	3,44 ± 0,55				3,6 ± 0,48			
Монтелукаст + антигистамин	2,14 ± 0,39				3,04 ± 0,4			
<b>Оценка глазных симптомов в дневное время</b>								
Начальная	3,15 ± 0,73				4,85 ± 0,87			
Плацебо	1,71 ± 0,62 <sup>b</sup>				2,92 ± 0,78 <sup>b</sup>			
Антигистамин	0,48 ± 0,26 <sup>b,d,h</sup>				1,61 ± 0,45 <sup>b,f</sup>			
Монтелукаст	1,13 ± 0,38 <sup>b</sup>				1,51 ± 0,49 <sup>b,d</sup>			
Монтелукаст + антигистамин	0,46 ± 0,22 <sup>b,d,h</sup>				1,09 ± 0,4 <sup>b,d,i</sup>			
<b>Концентрация КБЭ в смывах из носовой полости, мг/л</b>								
Начальная	10,18 ± 1,35				13,54 ± 1,24			
Плацебо	10,02 ± 1,49				10,99 ± 1,15			
Антигистамин	4,46 ± 0,6				7,46 ± 0,94			
Монтелукаст	3,66 ± 0,73				4,59 ± 0,54			
Монтелукаст + антигистамин	3,89 ± 0,61				3,17 ± 0,46			
<b>МППС, см<sup>2</sup></b>								
Начальная	0,76 ± 0,03				0,78 ± 0,03			
Плацебо	0,82 ± 0,05				0,82 ± 0,05			
Антигистамин	0,8 ± 0,04				0,88 ± 0,05 <sup>k</sup>			
Монтелукаст	1,02 ± 0,06 <sup>b,e,i</sup>				0,94 ± 0,07 <sup>c</sup>			
Монтелукаст + антигистамин	1,02 ± 0,05 <sup>b,f,j</sup>				0,95 ± 0,06 <sup>c</sup>			

Примечания: КБЭ – катионный белок эозинофилов. Данные выражены как среднее значение ± стандартная погрешность на начальном уровне и после 6-недельных лечебных периодов. Значения P для заложенности – см. рис. 2, для общей оценки назальных симптомов – см. рис. 1, для концентрации КБЭ в смывах – см. рис. 3.  
<sup>b</sup> – p < 0,001 по сравнению с начальным уровнем  
<sup>c</sup> – p < 0,01 по сравнению с начальным уровнем  
<sup>d</sup> – p < 0,001 по сравнению с плацебо  
<sup>e</sup> – p < 0,05 по сравнению с плацебо  
<sup>f</sup> – p < 0,01 по сравнению с плацебо  
<sup>g</sup> – p < 0,01 по сравнению с монтелукастом  
<sup>h</sup> – p < 0,001 по сравнению с монтелукастом  
<sup>i</sup> – p < 0,05 по сравнению с дезлоратадином  
<sup>j</sup> – p < 0,01 по сравнению с левоцетиризином  
<sup>k</sup> – p < 0,05 по сравнению с начальным уровнем

В целом, применение антигистаминных препаратов было сравнимо с монтелукастом касательно улучшения оценки индивидуальных симптомов. Однако монтелукаст был несколько эффективнее, чем дезлоратадин, в снижении чихания, выделений из носа и заложенности носа (рис. 1, табл. 2).

#### Оценка глазных симптомов в дневное время

Монтелукаст улучшил оценку глазных симптомов в дневное время по сравнению с начальной (p < 0,001). Влияние монтелукаста на выраженность глазных симптомов в дневное время была сравнима с дезлоратадином

в группе монтелукаст–дезлоратадин и с плацебо в группе монтелукаст–левоцетиризин (табл. 2).

#### Общая оценка назальных симптомов в дневное время

Улучшение общей оценки назальных симптомов наблюдалось у пациентов, принимавших лечение только монтелукастом, только дезлоратадином или только левоцетиризином, по сравнению с приемом плацебо. У пациентов, принимавших монтелукаст, улучшение симптомов было более выраженным, чем у тех, кто получал дезлоратадин в группе монтелукаст–дезлоратадин

(монтелукаст по сравнению с дезлоратадином,  $p = 0,02$ ). В группе монтелукаст–левоцетиризин применение левоцетиризина вызвало более значительное улучшение, чем монтелукаст (левоцетиризин по сравнению с монтелукастом  $p = 0,03$ ) (рис. 2, табл. 2).

#### Анализ медиаторов

Левоцетиризин, дезлоратадин и монтелукаст в обеих группах исследования позволили значительно снизить концентрацию КБЭ в носовых смывах по сравнению с начальной ( $p < 0,001$ ) и плацебо. По сравнению с дезлоратадином, монтелукаст способствовал более сильному снижению концентрации КБЭ в смывах в группе монтелукаст–дезлоратадин (монтелукаст по сравнению с дезлоратадином,  $p = 0,02$ ). В группе монтелукаст–левоцетиризин применение монтелукаста не вызвало значительных улучшений по сравнению с левоцетиризином (рис. 3, табл. 2).

#### Акустическая ринометрия

В лечебной группе монтелукаст–левоцетиризин монотерапия монтелукастом привела к значительному увеличению среднего значения МППС полости носа по сравнению со средним значением МППС носовой полости после применения левоцетиризина ( $p = 0,04$ ), после плацебо ( $p = 0,01$ ) или по сравнению с начальным уровнем ( $p < 0,001$ ). Эффективность лечения левоцетиризином была сравнима с воздействием плацебо. В группе монтелукаст–дезлоратадин только монотерапия или монтелукастом, или дезлоратадином значительно улучшала среднее значение МППС по сравнению с начальным уровнем ( $p = 0,01$  для дезлоратадина по сравнению с начальным уровнем и  $p = 0,006$  для монтелукаста по сравнению с начальным уровнем) (табл. 2).

#### Комбинированная терапия (монтелукаст–левоцетиризин или монтелукаст–дезлоратадин)

По сравнению с начальным уровнем или плацебо применение комбинаций монтелукаст–левоцетиризин и монтелукаст–дезлоратадин позволило значительно улучшить оценку назальных симптомов в дневное время

(зуд, чихание, выделения из носа и заложенность носа) (рис. 1, табл. 2), а также оценку глазных симптомов в дневное время и общую оценку симптомов (для сравнения оценка зуда в группе монтелукаст–левоцетиризин составила  $p = 0,002$  по сравнению с плацебо, оценки для других симптомов составили  $p < 0,001$  для комбинированной терапии по сравнению с начальным уровнем и плацебо).

По сравнению с монотерапией монтелукастом применение комбинации монтелукаст–левоцетиризин привело к значительному улучшению общей оценки назальных симптомов ( $p < 0,001$  для комбинированной терапии по сравнению с монотерапией монтелукастом) и оценки глазных симптомов в дневное время ( $p < 0,001$  для комбинированной терапии по сравнению с монотерапией монтелукастом). По сравнению с монотерапией монтелукастом комбинация препаратов монтелукаст–левоцетиризин привела к уменьшению заложенности носа ( $p = 0,002$ ), чихания ( $p = 0,001$ ) и количества выделений из носа ( $p < 0,001$ ).

В группе монтелукаст–дезлоратадин комбинированная терапия показала значительное улучшение оценки индивидуальных симптомов, включая заложенность носа ( $p = 0,03$  по сравнению с монотерапией дезлоратадином и  $p = 0,01$  по сравнению с монотерапией монтелукастом). Комбинированная терапия привела к улучшению общей оценки назальных симптомов по сравнению с монотерапией дезлоратадином ( $p < 0,001$ ) или монтелукастом ( $p = 0,03$ ), а также оценки глазных симптомов ( $p = 0,02$  по сравнению с монотерапией дезлоратадином). Комбинированная терапия монтелукаста с дезлоратадином не принесла значимого улучшения по сравнению с монотерапией по снижению выделений из носа и зуда. Также комбинированная терапия монтелукаста с дезлоратадином не показала большей эффективности, чем монотерапия монтелукастом, при оценке такого симптома, как чихание (табл. 2).

#### Анализ медиаторов

После комбинированной терапии монтелукаст–дезлоратадин или монтелукаст–левоцетиризин было

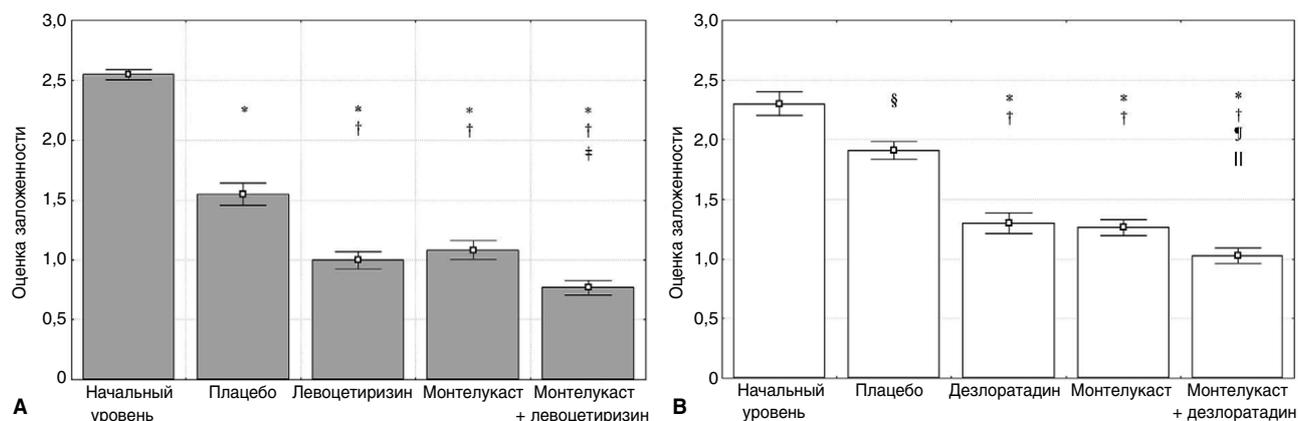


Рис. 1. Средняя оценка заложенности носа после 6 недель монотерапии монтелукастом, левоцетиризином или их комбинацией (А) либо монотерапии монтелукастом, дезлоратадином или их комбинацией (В)

Примечания: \* –  $p < 0,001$  по сравнению с начальным уровнем; † –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо; £ –  $p < 0,01$  по сравнению с монтелукастом; § –  $p < 0,01$  по сравнению с начальным уровнем; ¶ –  $p < 0,05$  по сравнению с дезлоратадином; i –  $p < 0,05$  по сравнению с монтелукастом. Метками погрешности отмечена стандартная погрешность средней величины.

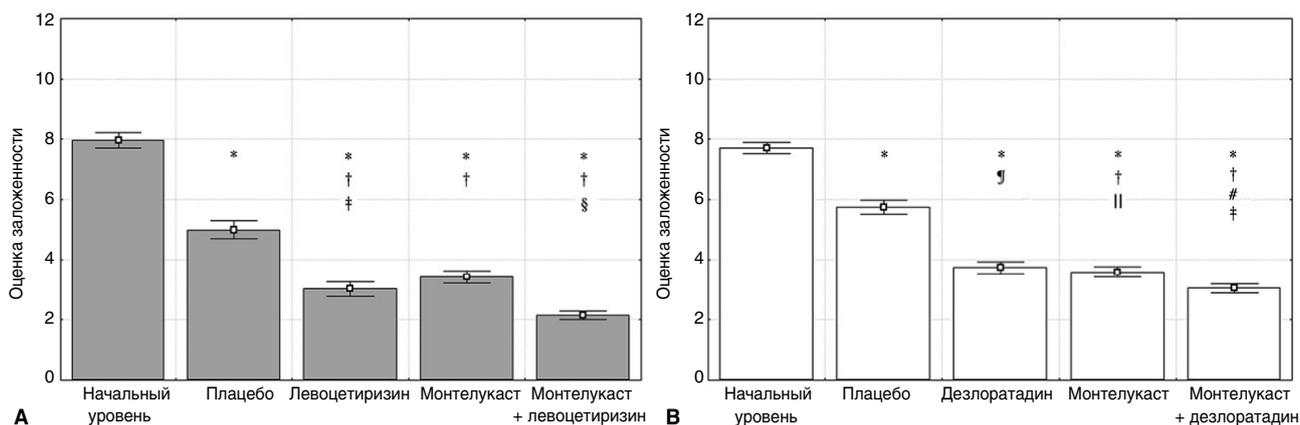


Рис. 2. Среднее значение общей оценки назальных симптомов после 6 недель монотерапии монтелукастом, левоцетиризином или их комбинацией (А) либо монотерапии монтелукастом, дезлоратадином или их комбинацией (В)

Примечания: \* –  $p < 0,001$  по сравнению начальным уровнем; † –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо; £ –  $p < 0,05$  по сравнению с монтелукастом; § –  $p < 0,001$  по сравнению с монтелукастом; ¶ –  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо; і –  $p < 0,05$  по сравнению с дезлоратадином; # –  $p < 0,001$  по сравнению с дезлоратадином. Метками погрешности отмечена стандартная погрешность средней величины.

зафиксировано значительное снижение концентрации КБЭ в назальных смывах по сравнению с начальными уровнями концентрации КБЭ ( $p < 0,001$  в обеих группах) или после назначения плацебо ( $p < 0,001$  в обеих группах). Кроме того, комбинированная терапия оказалась более эффективной для снижения концентраций КБЭ чем антигистаминовая монотерапия ( $p < 0,001$  в группе монтелукаст–дезлоратадин и  $p = 0,02$  в группе монтелукаст–левоцетиризин). Также комбинированная терапия была более эффективна при снижении уровня КБЭ, чем монотерапия монтелукастом, в группе монтелукаст–дезлоратадин ( $p = 0,03$ ). В группе монтелукаст–левоцетиризин не было выявлено дополнительного эффекта в случае комбинированной терапии по сравнению с монотерапией монтелукастом касательно снижения уровней концентрации КБЭ (рис. 3).

#### Акустическая ринометрия

Комбинированная терапия привела к значительному увеличению среднего значения МППС полости носа по сравнению с начальным уровнем ( $p < 0,001$  в группе монтелукаст–левоцетиризин и  $p = 0,004$  в группе монтелукаст–дезлоратадин), с плацебо ( $p < 0,006$  в группе

монтелукаст– левоцетиризин и  $p = 0,04$  в группе монтелукаст–дезлоратадин) и с монотерапией левоцетиризином ( $p = 0,001$ ) в группе монтелукаст– левоцетиризин. Значения МППС были приблизительно одинаковы после комбинированного лечения и монотерапии дезлоратадином в группе монтелукаст–дезлоратадин. Кроме того, не было зафиксировано значительной разницы в случае комбинированного лечения и монотерапией монтелукастом в обеих группах (табл. 2).

#### Обсуждение

Заложенность носа является доминантным симптомом АР. Наличие заложенности носа являлось одним из основных критериев для включения пациента в настоящее исследование. Более того, оценка заложенности носа после лечения была одной из основных первичных целей данного исследования. Механизм аллергической назальной обструкции является сложным. Заложенность возникает из-за отека слизистой оболочки, инфильтрации в слизистую оболочку воспалительных клеток, расширения синусоидных емкостных сосудов, ринореи и увеличения выработки слизи. Ранняя и поздняя фазы аллергической реакции влияют на назальную обструкцию. В этом

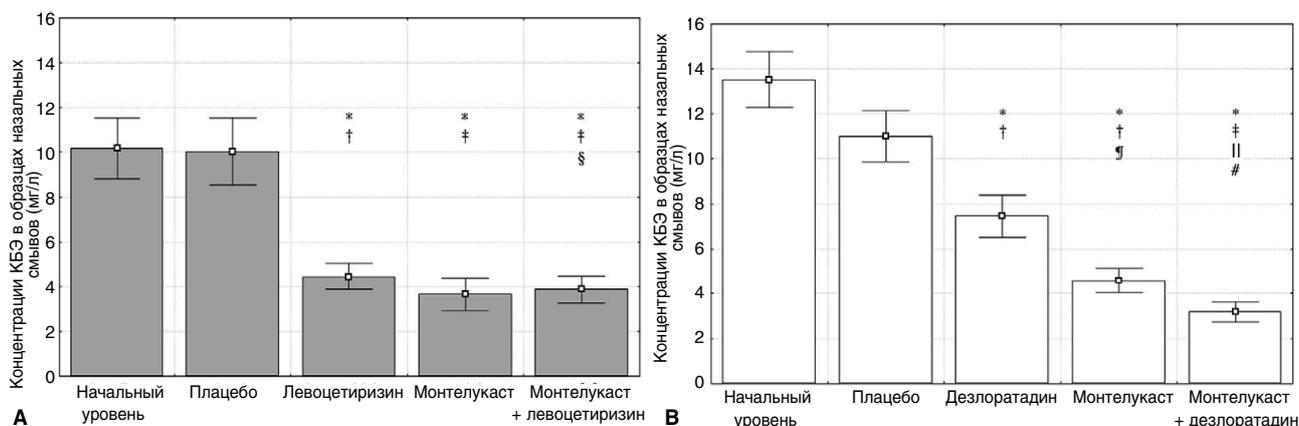


Рис. 3. Среднее значение концентрации катионного белка эозинофилов (КБЭ) в образцах назальных смывов после 6 недель монотерапии монтелукастом, левоцетиризином или их комбинацией (А) либо монотерапии монтелукастом, дезлоратадином или их комбинацией (В)

Примечания: \* –  $p < 0,001$  по сравнению начальным уровнем; † –  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо; £ –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо; § –  $p < 0,05$  по сравнению с левоцетиризином; ¶ –  $p < 0,05$  по сравнению с дезлоратадином; і –  $p < 0,001$  по сравнению с дезлоратадином; # –  $p < 0,05$  по сравнению с монтелукастом. Метками погрешности отмечена стандартная погрешность средней величины.

процессе также задействованы гистамин, лейкотриены, адгезивные молекулы и воспалительные клетки.

Гистамин стимулирует кровеносные сосуды, нервы и слизеобразующие железы. Это, прежде всего, участие в ранней фазе реакции и индукции чихания, зуда и ринореи. Гистамин оказывает обструктивное воздействие только при относительно высоких концентрациях [21]. При круглогодичном АР уровень гистамина в назальных смывах заметно не повышается.

Лейкотриены в основном вырабатываются тучными клетками на ранней стадии аллергической реакции, а также базофилами, эозинофилами и нейтрофилами на поздней стадии реакции. Лейкотриены являются причиной возникновения и поддержания заложенности носа. При этом они оказывают минимальное влияние на другие симптомы ринита, такие как чихание и зуд [21, 22]. Лейкотриены усиливают кровоток назальных дыхательных путей, увеличивают проницаемость сосудов, улучшают экссудацию плазмы и отек дыхательных путей [2], усиливают секрецию слизистой оболочки, снижают подвижность ресничек и мукоцилиарный клиренс [23]. Некоторые лейкотриены (лейкотриен D<sub>4</sub> и лейкотриен E<sub>4</sub>) являются высокоактивными и специфическими хемоаттрактантами эозинофилов [4], а также увеличивают число эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки дыхательных путей.

Концентрации лейкотриенов повышаются в назальных смывах на ранней и поздней стадии аллергических реакций после стимуляции аллергеном при сезонном и круглогодичном АР [24, 25]. Higashi и соавторы указывают на присутствие значительной корреляции между заложенностью носа и уровнем мочевого лейкотриена E<sub>4</sub> у пациентов с сезонным АР.

Персистирующий АР характеризуется преимущественно постоянной заложенностью носа. Другие симптомы, включая чихание, зуд, ринорею и глазные симптомы, являются периодическими. Заложенность возникает и поддерживается, в основном, лейкотриенами. Другие симптомы инициируются, в основном, гистамином. Гистамин оказывает относительно небольшое влияние на заложенность носа, что отмечается по H<sub>1</sub>-связанным событиям.

Хотя зуд в носу, чихание и ринорея уменьшаются при воздействии антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов, эти препараты только частично воздействуют на заложенность носа. Таким образом, логично будет предположить, что для уменьшения заложенности носа при лечении персистирующего АР целесообразным будет добавление антагониста рецепторов лейкотриена монтелукаста.

Исходя из имеющихся данных, можно предположить, что антагонисты рецепторов лейкотриена являются безопасными и эффективными препаратами при стандартной терапии БА [16–28], а также интермиттирующего [9, 11–13, 17] или персистирующего [14, 15] АР. Документально подтверждено, что антагонист рецептора цистеинил-лейкотриена типа 1 – монтелукаст, назначаемый для приема 1 раз в сутки, – значительно улучшает симптомы БА и функции легких, снижает обострения БА и улучшает качество жизни.

Более того, прием этого препарата позволяет снизить дозировку ингалируемых кортикостероидов у пациентов с БА.

Для сезонного АР в рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях были выявлены различные, иногда противоречивые данные. В некоторых исследованиях монотерапия монтелукастом или комбинация с антигистаминными препаратами улучшали оценку назальных симптомов, включая заложенность [9, 11–13, 29], при этом улучшение глазных симптомов или присутствовало [9], или отсутствовало [12, 13]. Некоторые исследования АР продемонстрировали большую эффективность применения монтелукаста и антигистаминного препарата в комбинации по сравнению с монотерапией каждым препаратом [9, 13].

Относительная эффективность монотерапии монтелукастом по сравнению с комбинацией монтелукаста и антигистаминных препаратов при лечении персистирующего АР не была описана. В этом пилотном исследовании оценивалась эффективность монотерапии антагонистом рецептора лейкотриена монтелукаста или антигистаминным препаратом нового поколения, дезлоратадин или левоцетиризин, а также комбинации этих препаратов при лечении персистирующего АР. Прием монтелукаста ежедневно 1 раз в сутки 10 мг, дезлоратадина ежедневно 1 раз в сутки 5 мг или левоцетиризина ежедневно 1 раз в сутки 5 мг, а также комбинации монтелукаста с антигистамином привел к улучшению симптомов по сравнению с начальным уровнем (до лечения) по всем первичным и вторичным конечным показателям настоящего исследования.

Монотерапия монтелукастом была значительно эффективнее, чем плацебо, касательно улучшения заложенности носа и других назальных симптомов в обеих лечебных группах, за исключением выделений из носа в группе монтелукаст–левоцетиризин. Лейкотриены лишь незначительно влияют на чихание и зуд. Таким образом, антагонисты рецепторов лейкотриена ожидаемо не должны значительно облегчать эти симптомы. В этом исследовании прием монтелукаста повлиял на снижение всех симптомов персистирующего АР по сравнению с начальным уровнем. Комбинирование монтелукаста с антигистаминными препаратами (дезлоратадин или левоцетиризин) принесло во многих случаях значительную выгоду для уменьшения назальных симптомов.

По мнению авторов, это первое исследование, в котором сравнивается эффективность комбинированной терапии монтелукаста и антигистаминных препаратов и монотерапии антигистаминами у пациентов с персистирующим АР. В предыдущих исследованиях, проводимых Patel [14], Chen [15] и их коллегами, оценивали и сравнивали только эффективность применения монтелукаста в комбинации с антигистаминным препаратом. **В настоящем исследовании авторы выявили убедительные доказательства того, что комбинация монтелукаста с антигистаминным препаратом (дезлоратадин или левоцетиризин) приносит во многих случаях значительную выгоду для уменьшения назальных симптомов.**

## Список літератури

1. *Bisgaard H., Groth S., Madsen F.* Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine in exogenous asthma // *BMJ*. – 1985. – Vol. 290. – P. 1468–1471.
2. *Bisgaard H., Olsson P., Bende M.* Effect of leukotriene D4 on nasal mucosal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans // *Clin. Allergy*. – 1986. – Vol. 16. – P. 289–297.
3. *Garcia-Marcos L., Schuster A.* New perspectives for asthma treatment: anti-leukotriene drugs // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 77–88.
4. *Busse W. W., Sedgwick J.B.* Eosinophils in asthma // *Ann. Allergy*. – 1992. – Vol. 68. – P. 286–290.
5. *Laitinen L. A., Laitinen A., Haahtela T. et al.* Leukotriene E4 and granulocyte infiltration into asthmatic airways // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 989–990.
6. *Terada N., Kono A., Togawa K.* Biochemical properties of eosinophils and their preferential accumulation mechanism in nasal allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 94. – P. 629–642.
7. *O'Shaughnessy K.M., Wellings R., Gillies B. et al.* Differential effects of fluticasone propionate on allergen evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1472–1476.
8. *Dworski R., Fitzgerald G.A., Oates J.A. et al.* Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 953–959.
9. *Meltzer E. O., Malmstrom K., Lu S. et al.* Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo controlled clinical trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 917–922.
10. *Kurowski M., Kuna P., Gorski P.* Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59. – P. 280–288.
11. *Philip G., Malmstrom K., Hampel F.C. et al.* Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy*. – 2002. – Vol. 32. – P. 1020–1028.
12. *van Adelsberg J., Philip G., LaForce C.F. et al.* Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 214–222.
13. *Nayak A. S., Philip G., Lu S. et al.* Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the fall // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 88. – P. 592–600.
14. *Patel P., Philip G., Yang W. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 551–557.
15. *Chen S.T., Lu K.H., Sun H.L. et al.* Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2–6 yr. // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 49–54.
16. *Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Workshop Expert Panel.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – S150.
17. *Khachikian D., VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel.* Use of montelukast in seasonal allergic rhinitis // *Drug Class. Rev.* – 2003. – Vol. 2. – P. 1–10.
18. *Hilberg O.* Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57 (Suppl. 70). – P. 5–39.
19. *Greiff L., Pipkorn U., Alkner U. et al.* The «nasal pool» device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions // *Clin. Exp. Allergy*. – 1990. – Vol. 20. – P. 253–259.
20. *Quanjer P. H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Standardization of lung function testing: official statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 1993. – Vol. 16. – P. 1–100.
21. *Higashi N., Taniguchi M., Mita H. et al.* Nasal blockage and urinary leukotriene E4 concentration in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 476–480.
22. *Borish L.* Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1021–1031.
23. *Bisgaard H., Pedersen M.* SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia // *Clin. Allergy*. – 1987. – Vol. 17. – P. 95–103.
24. *Knani J., Campbell A., Enander I. et al.* Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1992. – Vol. 90 (pt1). – P. 880–889.
25. *Volovitz B., Osur S.L., Bernstein J.M. et al.* Leukotriene C4 release in upper respiratory mucosa during natural exposure to ragweed in ragweed-sensitive children // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1988. – Vol. 82. – P. 414–418.
26. *Reicin A., White R., Weinstein S.F. et al.* Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2481–2488.
27. *Rouquet A., Dahlen B., Kumulin M. et al.* Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 1856–1863.
28. *Altman L.C., Munk Z., Seltzer J. et al.* A placebo controlled, dose ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 102. – P. 50–56.
29. *Pullerits T., Praks L., Ristioja V. et al.* Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 949–955.

Статья ранее была опубликована в *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2006, Nov;97(5) : 664-71.

Перевод Дмитрия Квитчастого

\*\*\*