

УДК 616.248+616. 211-002-085

Л. С. Осипова, Л. В. КузнецоваНациональная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика,
Клиническая больница «Феофания»

Современный взгляд на проблему лечения аллергического ринита

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхоспазм, левоцетиризин, монтелукаст, алергинол плюс, лечение.

В настоящее время отмечается высокий уровень заболеваемости аллергическим ринитом (АР) и его частое сочетание с бронхиальной астмой (БА), а также неуклонный рост частоты всех аллергических заболеваний (АЗ). Так, согласно данным статистических отчетов, до 25 % городского и сельского населения, проживающего в областях с высокоразвитой промышленностью, страдают аллергией, а в экологически неблагоприятных районах этот показатель достигает 30 % и более.

Проблема взаимосвязи патологических изменений верхних и нижних дыхательных путей (ДП) в течение многих десятилетий не теряет своей актуальности, что определяется в том числе неуклонным ростом распространенности АЗ. Особенно четко такая взаимосвязь выявляется среди больных БА. Практически 85–95 % пациентов с БА страдают сопутствующим АР, а у 20–50 % больных АР диагностируют БА [14, 22].

АР в последние годы приобретает все большую значимость из-за высокого роста распространенности (от 10 до 40 % среди населения), относится к одним из самых распространенных АЗ и причиняет пациентам большие страдания, роль которых, к сожалению, недооценивается. У больных с АР резко снижается работоспособность, концентрация внимания, качество жизни.

Официальная статистика не отражает реальную картину распространенности АР. Долгое время существует тенденция к занижению реальных показателей распространенности данной патологии, так как медицинская статистика основывалась только на обращаемости пациентов [14]. По данным европейской статистики, только 60 % больных обращаются к врачу по поводу симптомов АР. Многие пациенты, страдающие АР, либо необоснованно лечатся по поводу ОРВИ, либо занимаются самолечением, либо используют альтернативные методы терапии и т. д. [2, 9, 14].

Социальное значение АР достаточно велико, так как это заболевание чаще встречается у лиц молодого возраста независимо от пола. Согласно данным официальной статистики, у около 30 % детей, страдающих АР,

позднее развивается БА. Анализ клинических проявлений сенсibilизации респираторной системы у больных атопической астмой показал, что в 95 % случаев она сочетается с аллергической риносинусопатией [21]. У детей симптомы АР могут негативно влиять на познавательные способности и успешное обучение в школе. Подобные эффекты могут наблюдаться при использовании антигистаминных препаратов (АГП) I поколения [20, 21].

АР существенно влияет на социальную активность больных и на их профессиональную деятельность. Результаты исследований качества жизни пациентов с хроническим ринитом свидетельствуют о значительном снижении общего индекса качества жизни. Так, по данным исследований, проводимых в Европе, средний балл качества жизни у пациентов с хроническим ринитом соответствует таковому у больных БА II–III степени тяжести. Причем, сочетанная патология АР и БА усугубляет снижение качества жизни этой категории больных [14, 20–22]. Даже такой «незначительный» симптом, как заложенность носа, нарушает трудоспособность и обучение, способствует появлению гипертонзии, увеличивает риск развития инфаркта миокарда и даже инсульта (Stuck et al., 2004).

Описан ряд рефлексов, связанных с полостью носа: ринобронхиальный (операции в полости носа могут вызывать приступы бронхоспазма у больных с БА), ринокардиальный, риногенитальный. Рефлекторные влияния со слизистой оболочки носа участвуют в осуществлении защитных функций. Раздражение рецепторов носовой полости происходит вследствие давления воздушных потоков, воздействия содержащихся в них пылевых частиц, химических веществ, а также температуры вдыхаемого воздуха. В ответ на раздражение усиливается слезотечение. Попадание слезной жидкости в нос играет важную роль в удалении раздражителя со слизистой оболочки носа. Стимуляция рецепторов носовой перегородки, нижней и средней носовых раковин ведет к возникновению чихательного рефлекса, сопровождающегося сокращением мышц бронхов, повышением

внутригрудного давления, высокой скоростью воздушного потока в заключительной фазе чихания.

Рефлексы из носовой полости, воздействуя на дыхательный центр, участвуют в регуляции дыхания. Взаимодействие воздушных потоков с рецепторами слизистой оболочки носа и возникающие при этом ощущения оказывают существенное влияние на качество жизни.

Были выделены даже специальные «астмогенные» зоны полости носа, раздражение которых наиболее часто вызывает приступы БА: передние отделы нижней и средней носовой раковин и противолежащие участки перегородки носа. Гистологические исследования подтвердили, что именно в этих участках носа имеется наибольшее скопление рецепторов [20, 22].

Существует такое понятие, как ринокардиальный синдром. При раздражении рецепторов носа, для чего достаточно обычной его заложенности, учащается сердцебиение, возникает головная боль, паника. Человек готов на все, чтобы «задышать». При исследовании роли риногенной дисфункции обращает на себя внимание общность автономной иннервации полости носа и сердца. Ее источником в полости носа является нерв крыловидного канала (видиев нерв). Сердце иннервируется ветвями сердечных сплетений, образующихся из узлов симпатического ствола и блуждающего нерва. В стволе мозга расположены парасимпатические ядра VII и X черепно-мозговых нервов, имеющие полисинаптические контакты между собой и лимбико-ретикулярным комплексом. Дуга ринокардиального рефлекса реализуется через видиев и тройничный нервы, верхнее слюноотделительное ядро с переключением его на дорсальное ядро блуждающего нерва и последующим влиянием на сердце [1, 15].

Проблема влияния рефлексов, возникающих в полости носа, на половую функцию волновала ученых давно. Еще Гиппократ описывал заместительное носовое кровотечение, которое бывает у женщин в начале беременности вместо обычной менструации. В 1898 г. Мак-Кензи предположил, что половое возбуждение имеет прямое отношение к органу обоняния. Потом исследователи подтвердили существование так называемого «ринита медового месяца». В конце XIX в. немецкий врач В. Флисс, который был другом известного психоаналитика З. Фрейда, обнаружил «генитальные точки» и предположил, что существует болезнь, назвав ее «неврозом назального рефлекса». Более того, в 1893 г. он пытался доказать, что «аномальное сексуальное удовлетворение» вызывает воспалительные процессы в носовых раковинах, что приводит к боли в желудке, болезненным менструациям, маточным кровотечениям, и предлагал лечить эти очаги прижиганием или хирургическим путем. В. Флисс пытался устранять расстройства менструального цикла у женщин с помощью операций на носовой полости.

Один из основоположников советской оториноларингологии академик В. И. Воячек писал, что слизистая оболочка носа является рефлексогенной зоной для мускулатуры матки. Когда генитальная область носа

парализуется кокаинизацией или путем прижигания, в матке, считал Воячек, происходит обратное действие — расслабление и отлив от нее крови, а вследствие этого — и прекращение дисменореи. Есть указания на связь носовой полости с половой функцией у мужчин [1, 15].

Как видно из всего вышесказанного, АР влияет не только на ДП, но может создать проблемы и со стороны других органов и систем. АР и БА часто являются сопутствующими заболеваниями по причине гистологического, физиологического и иммунопатологического сходства ДП [22].

АР может рассматриваться как проявление аллергической реакции I типа, которая состоит из двух фаз — ранней и поздней. В аллергическое воспаление в слизистой оболочке носа вовлекаются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы и клетки эндотелия. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции [6–9].

Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинных рецепторах (Fcε-рецепторы I типа — FcεR1) в тучных клетках. В физиологических условиях тучные клетки всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Толчком, запускающим активацию тучных клеток, является связывание аллергена с аллерген-специфическим IgE. При дегрануляции тучных клеток в межклеточное вещество выделяются медиаторы воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают симптомы АР. В материале, полученном из полости носа в ранней фазе аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин D2 (PGD2), лейкотриены (LTB4 и LTC4) и кинины. Воздействием именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды можно объяснить возникновение симптомов ринита в ранней фазе аллергического ответа [8–10, 12, 13].

Именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов АР, и это подтверждается повышением содержания гистамина в секрете полости носа у атопиков как после интраназальной провокации аллергеном, так и во время его естественной экспозиции. Действие гистамина на слизистую оболочку носа преимущественно обусловлено его контактом с гистаминовыми рецепторами первого типа (H₁) [11, 12].

После разрешения ранней фазы через несколько часов без дополнительной аллерген-специфической провокации возникает поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток. Есть данные о том, что Т-лимфоциты участвуют в конечном звене патогенеза АР. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антиген-презентирующими клетками, роль которых могут выполнять клетки Лангерганса, несущие высокоаффинитивные рецепторы для IgE. Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительный интервал времени. Поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2) вовлекаются в процесс

поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. IL-4 (или IL-13), продуцируемые активированными Th2-клетками, повышают уровень аллерген-специфического IgE у больных АР [9, 23, 24]. Однажды развившееся воспаление в слизистой оболочке носа сохраняется в течение нескольких недель после воздействия аллергена [9, 23, 24]. Обе фазы аллергического воспаления проявляются одинаковыми симптомами (затруднением носового дыхания, ринореей, зудом и чиханьем), однако заложенность носа более выражена во время поздней фазы [10, 14].

При персистирующем (круглогодичном) рините, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, развивается хроническое воспаление в слизистой оболочке носа. Исследования последних лет показали, что у больных АР (в том числе сезонным) даже при отсутствии повторных воздействий аллергена в течение длительного времени в силу ряда причин сохраняются воспалительные изменения в слизистой оболочке — «минимальное персистирующее воспаление».

Лейкотриены являются одними из основных медиаторов формирования хронического воспаления ДП у больных с АР и БА. Бронхоспазм, который вызывают лейкотриены, в 1 000 раз более мощный, чем гистамин. Лейкотриены вызывают повышение проницаемости сосудов, увеличение продукции и секреции слизистыми железами ДП, увеличение клеточной инфильтрации слизистой оболочки ДП, ремоделирование бронхов, которое характеризуется массовой гибелью эпителиальных клеток, большим количеством слизистых пробок в бронхах, утолщением базальной мембраны, гипертрофией и гиперплазией бокаловидных клеток и серозных желез, гипертрофией гладких мышц стенки бронхов (более чем на 200 %), активным ангиогенезом [4, 5].

Лейкотриены образуются при взаимодействии фермента 5-липоксигеназы (5-ЛО) и 5-липоксигеназа-активирующего белка (ПЛАБ). В результате этого взаимодействия арахидоновая кислота (высвобождающаяся в ответ на различные стимулы) превращается в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (5-ГПЭТЕ), затем — в LTA₄, отличающийся крайней нестабильностью. В дальнейшем под действием LTA₄ гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в LTB₄ или происходит его конъюгация с образованием LTC₄. Дальнейшее превращение LTC₄ в LTD₄, а затем LTD₄ в LTE₄ катализируется широко распространенными в тканях и циркулирующими в крови ферментами — соответственно гамма-глутамилтранспептидазой и дипептидазой. LTC₄, LTD₄ и LTE₄ называют цистеиниловыми лейкотриенами, так как в их состав входит цистеин [31, 32].

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) участвуют в развитии бронхиальной обструкции, гиперреактивности и образовании воспалительного экссудата в ДП благодаря четырем основным механизмам: привлечение эозинофилов в ДП — важный этап патогенеза БА, сопровождающийся повреждением эпителия и повышением бронхиальной реактивности; повышение проницаемости микрососудов, приводящее

к экссудации плазмы в бронхиальную стенку и просвет и формированию отека; увеличение секреции слизи, которая вместе с белками плазмы и распадающимися клетками образует слизистые пробки; выраженный бронхоспазм, обусловленный констрикторным действием лейкотриенов на гладкомышечные клетки ДП. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов [34, 35].

Эффекты цистеиниловых лейкотриенов опосредуются рецепторами. У человека найдены, по меньшей мере, два вида таких рецепторов (подтипы 1 и 2). Рецептор к цистеиниловым лейкотриенам 1-го подтипа (CysLT₁) — это основной рецептор, опосредующий эффекты цистеиниловых лейкотриенов при БА. Рецепторы CysLT₁ были обнаружены в перибронхиальных гладкомышечных клетках и ключевых клетках воспаления: эозинофилах, моноцитах и макрофагах, В-клетках, а также клетках-предшественниках CD34⁺ (плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки). Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут усиливать непосредственное повреждение легочной ткани и расширять популяции клеток воспаления в легких вследствие аутокринного и паракринного воздействия на рецепторы CysLT₁, расположенные на интерстициальных предшественниках гранулоцитов, эозинофилов и/или макрофагов. Такой механизм положительной обратной связи может объяснять наблюдаемые в клинических условиях прогрессирующие бронхоспазм и воспаление, характерные для БА [33–35].

Клинические проявления АР характеризуется четырьмя классическими симптомами: зудом в носу, приступообразным чиханием, водянистыми выделениями из носа (ринореей) и его заложенностью. Нередко к основным симптомам присоединяются головная боль, снижение обоняния, проявления конъюнктивита и бронхообструкция. В таблице 1 отмечены основные медиаторы, функциональные нарушения и клинические проявления при АР.

Возможны и такие жалобы пациента, как чувство распирания и боли в придаточных пазухах носа, ухе, снижение слуха, изменение голоса, носовые кровотечения, явления дерматита вокруг носа, частые фаринголарингиты, снижение внимания и работоспособности. При физикальном осмотре можно наблюдать приоткрытый рот, синие круги под глазами (возникающие из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания), а также поперечную складку на спинке носа, развивающуюся из-за того, что пациентам часто приходится потирать кончик носа («аллергический салют»). При передней риноскопии отмечают значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах, резкий отек носовых раковин с инъекциями сосудов, а также серый или цианотичный цвет и наличие характерной пятнистости слизистой оболочки (симптом Воячека) [20].

Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, указывают на то, что ринит часто предшествует БА, и дисфункция верхних ДП является важным

Таблица 1

Биохимические медиаторы, функциональные нарушения и клинические проявления при АР

Клинические симптомы	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд, чихание, зуд, покраснение носа, «аллергический салют»	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки
Чихание	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, дыхание ртом, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Отек слизистой оболочки носа, повышенная проницаемость сосудов
Выделения из носа, ринорея, поперхивание	Гистамин, лейкотриены	Повышенное образование и выделение назального секрета

фактором в развитии последующих заболеваний нижних ДП. Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 20–38 % пациентов с АР имеют астматические симптомы, и наоборот, аллергическая риносинусопатия встречается у 80 % пациентов с БА. Риск развития БА у больных с АР в 3 раза выше [20, 22].

На современном этапе существуют три основных метода консервативного лечения АР:

- элиминация аллергена;
- медикаментозная терапия;
- специфическая иммунотерапия (которая применяется только в период ремиссии).

Медикаментозная терапия показана всем больным с АР в фазе клинических проявлений [9, 10, 14]. Так как именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов АР, то большинство клинических проявлений АР может быть блокировано применением антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, модификаторов лейкотриенов и топических глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов.

Топические ГКС имеют значительное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие и влияют практически на все звенья патогенеза. Но эти препараты вызывают такие побочные эффекты, как сухость в носу, атрофия слизистой оболочки, образование корок и носовые кровотечения, как правило, не продолжительные [9, 22].

Общие минусы топических ГКС: специальная комиссия Американской академии аллергии, астмы и иммунологии, а также Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии провела обзор литературы с целью оценки частоты и тяжести побочных эффектов, связанных с применением интраназальных ГКС. Результаты показали повышенный риск резорбции кости, остановки роста и повышение внутриглазного давления. Комиссия пришла к выводу, что данную группу препаратов следует применять только по назначению врача, отпускать по рецепту, а пациента необходимо информировать о возможных побочных эффектах (Bielory L. et al., 2006). Поэтому препаратами первого выбора при АР являются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов.

АГП II поколения – селективные антагонисты H_1 -рецепторов (к которым относится цетиризин) влияют на общие симптомы АР (чихание, зуд в носу, выделения из носа). Пероральный прием АГП II поколения

оказывает значительное действие на сопутствующие симптомы, такие как конъюнктивит и кожные проявления аллергии. Многочисленные исследования показали, что АГП II поколения могут влиять также на выделение медиаторов (лейкотриенов и гистамина), на выраженность воспалительной клеточной инфильтрации как в ранней, так и в поздней фазе аллергической реакции [2, 4, 5, 12, 16, 26].

АГП II поколения (астемизол, терфенадин, лоратадин, дезлоратадин и в меньшей степени – акривастин) трансформируются в печени в активные метаболиты с помощью системы цитохрома P450. Цетиризин отличается от них тем, что не метаболизируется в печени и в неизменном виде выводится из организма [5, 12]. По мнению A. Pagliara (Швейцария), цетиризин следует считать одним из наиболее активных АГП в связи с его особой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Считается, что он воздействует и на позднюю фазу аллергических реакций; сильнее, чем лоратадин и терфенадин, угнетает гистамин-индуцированные аллергические реакции в коже [16–19].

Цетиризин очень быстро действует при АР. Есть данные о том, что он предупреждает развитие бронхоспазма, вызванного специфическими аллергенами. У пациентов, получавших относительно высокие дозы цетиризина, уменьшалась потребность в применении β_2 -агонистов и ГКС и улучшалась балльная оценка легочных симптомов. Возможно, цетиризин воздействует на бронхоспазм по-разному, что зависит от степени гистамин-индуцированного бронхоспазма у конкретного пациента. Логично предположить, что некоторые факторы обеспечивают гиперреактивность бронхов и что эти факторы в значительной степени различаются у разных больных с БА.

Результаты исследований Grant et al. среди пациентов с БА и АР, индуцированных пылью амброзии полынолистной, продемонстрировали, что 10 мг цетиризина ингибируют симптомы обоих заболеваний [16]. У пациентов, получавших терапию цетиризином, не наблюдалось побочных эффектов со стороны БА, что доказывает безопасность цетиризина, если он назначается пациентам с сопутствующими АР и БА. Действие цетиризина усиливает эффект β_2 -агонистов, таких как сальбутамол, и зависит от дозы [5, 15]. Поскольку цетиризин выводится преимущественно почками, он может быть рекомендован даже больным с заболеваниями печени [12].

Практически все белки нашего организма состоят из левовращающих аминокислот, следовательно, рецепторы и вся система метаболизма приспособлены к приему левовращающих молекул. Вот почему многие синтезированные лекарственные средства, состоящие из правых (D) изомеров, неэффективны или вместо пользы приносят организму человека вред. Во многих препаратах содержатся обе формы хиральных изомеров, а функцию выполняет только один [22].

10 октября 2001 г. за открытие и изучение синтеза стереоизомеров (хиральных молекул) группе ученых из США и Японии была присуждена Нобелевская премия в области химии. Открытие способа получения отдельных изомеров – революция в фармацевтической индустрии, так как позволяет снизить дозу, а следовательно, и риск побочных эффектов любого фармацевтического препарата минимум в два раза. Фармакологическим препаратом левовращающего изомера цетиризина (одного из самых активных АГП) является левоцетиризин. Левоцетиризин в дозировке 5 мг так же эффективен, как 10 мг традиционного цетиризина, при этом обладает более высоким профилем безопасности.

Левоцетиризин – активный оптический изомер активного метаболита, обладающий уникальными фармакологическими свойствами:

- самое короткое время (0,9 ч) достижения максимальной концентрации в плазме крови из всех АГП II поколения и их метаболитов;

- после приема однократной дозы у 50 % больных эффект развивается спустя 12 мин, у 95 % – через 1 ч;

- наиболее высокая степень связывания с белками плазмы (91 %): при однократном приеме дозы препарата достигается стабильная концентрация в плазме крови, что обеспечивает максимальную длительность антигистаминного эффекта (до 32 ч);

- менее 14 % левоцетиризина метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита, поэтому риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами отсутствует, в том числе связанный с активностью цитохрома P450. Это дает возможность сочетать данный АГП с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами;

- блокирует позднюю фазу аллергической реакции, ингибируя инфильтрацию эозинофилами, что усиливает его клинический эффект, снижает индуцированную гистамином бронхоконстрикцию при БА;

- при длительном приеме левоцетиризина не развивается толерантность к нему.

Важным аспектом фармакодинамики лекарственного средства является изучение его распределения в разных средах организма. С точки зрения фармакокинетики, желательнее, чтобы любой препарат имел самый низкий объем распределения (Vd), при котором достигается терапевтический эффект и отсутствует попадание в структуры организма, в которых он неэффективен или токсичен [11]. Большинство АГП хорошо распределяются в организме в связи с высокой



АЛЕРГІНОЛ *Плюс*

ПОТУЖНА КОМБІНАЦІЯ В ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЇ

У боротьбі з АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ:

- ✓ Швидко усуне як назальні, так і очні симптоми
- ✓ Дозволить уникнути призначень інтраназальних глюкокортикоїдів
- ✓ Попередить виникнення ускладнень з боку ЛОР-органів



липофильностью, обеспечивающей их хорошую абсорбцию при пероральном приеме. Это значит, что распределение препарата обычно шире, чем необходимо для развития терапевтического эффекта.

Минимальный Vd может быть определен как объем воды, который свободно и быстро перемещается между межклеточным и внутриклеточным пространством. Этот объем составляет 0,6 л/кг [12]. Чрезвычайно малый Vd (до 0,1 л/кг) означает, что соединение, возможно, неравномерно распределяется в жидких средах организма и удерживается в одном из его компонентов (например, в крови), следовательно, оно может не достигать мишени, которой являются H₁-рецепторы. Если Vd выше 0,6 л/кг, то соединение может также диффундировать во внутриклеточную жидкость и/или связываться с внутриклеточными структурами. В таблице 2 приведен объем распределения некоторых блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов (Simons F.E., 2002).

В качестве другого важного критерия фармакодинамической оценки в последнее время предлагается показатель оккупации рецептора (выраженный в процентах), учитывающий все фармакокинетические параметры, которые влияют на действие препарата в органах-мишенях [9]. Этот показатель определяется через 4 и 24 ч на основании аффинности к рецептору (K_i), концентрации свободного АГП в активном состоянии (которая близка к свободной плазменной концентрации АГП (C 4 ч и C 24 ч) и процента связывания с рецептором. Чем выше показатель оккупации рецептора, тем более мощным и длительным клиническим действием обладает АГП. Показатели оккупации рецептора и клинической эффективности (на основе теста на купирование волдыря и эритемы), полученные для препаратов последнего поколения (дезлоратадина, фексофенадина и левоцетиризина), представлены в таблице 3 (Del Cuvillo A. et al., 2006).

Как видно из таблицы 3, наиболее высокий показатель оккупации рецептора через 4 и 24 ч после приема одной дозы среди представленных препаратов характерен для левоцетиризина. Это коррелирует с данными сравнительных исследований эффективности левоцетиризина с дезлоратадином [2] и фексофенадином [1], в которых левоцетирин показал более выраженное и стойкое подавление гистамининдуцированных волдырей и эритемы.

Комбинация блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и антилейкотриеновых препаратов (АЛТП), по данным многих исследований, оказывает дополнительный эффект на течение аллергического воспаления [25]. Как уже было отмечено, в патогенезе АЗ также важную роль играют цистеиновые лейкотриены, высвобождающиеся из эозинофилов и тучных клеток. Модификаторы лейкотриенов, к которым относится монтелукаст, блокируют взаимодействие цистеинил-лейкотриенов с их рецепторами, тем самым прекращая патологическую цепь событий. Применение АЛТП патогенетически обосновано как при АР, так и при БА. Препараты этой группы широко представлены в лечении АР, начиная со второй ступени, как в монотерапии (ступень 2), так и в комплексе

Поколение	Препарат	Vd (л/кг)
I	Хлорфенирамин	3
	Дифенгидрамин	5
	Гидроксизин	13–19
II	Акривастин	0,64
	Цетиризин	0,5
	Лоратадин	120
Метаболиты препаратов II поколения	Фексофенадин	5,6
	Дезлоратадин	> 100
	Левоцетиризин	0,4

с пероральными, топическими АГП, деконгестантами, топическими ГКС, а также в схеме лечения БА.

Клинические исследования монтелукаста показали его эффективность при монотерапии сезонного АР, сопоставимую с эффективностью АГП нового поколения. В случае комбинации препаратов этих групп эффективность терапии сопоставима с эффективностью лечения интраназальными ГКС [31, 32]. Эффективность монтелукаста доказана в крупномасштабных исследованиях как в качестве монотерапии в сравнении с плацебо, так и в сравнительных исследованиях комбинаций монтелукаста с АГП с монотерапией монтелукастом, АГП (лоратадин, цетиризин и др.) и плацебо.

Одним из примеров эффективной фиксированной комбинации современных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и модификатора лейкотриенов в одной таблетке является комбинация левоцетиризина и монтелукаста (препарат Алергинол плюс, производитель Бафна Фармасьютикалс Лтд., Индия). Одна таблетка содержит монтелукаста натрия 10,5 мг, что эквивалентно монтелукасту 10 мг, левоцетиризина дигидрохлориду 5 мг.

Параметры	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин
Оккупация рецептора через 4 ч, %	71	90	90
Подавление волдыря через 4 ч, %	34	100	100
Подавление эритемы через 4 ч, %	19	83	89
Оккупация рецептора через 24 ч, %	32	15	57
Подавление эритемы через 24 ч, %	41	35	74

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации АЛТП (монтелукаст в дозе 10,5 мг) и АГП (левоцетиризин в дозе 5 мг) – препарата Алергинол плюс у пациентов с АР.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 55 пациентов с АР, у 34 – был диагностирован сезонный АР (САР), у 21 – круглогодичный (КАР). Средний возраст больных составил 32 года, средняя длительность заболевания – 2 года.

Диагнозы КАР и САР были установлены нами ранее, после осмотра оториноларинголога, по результатам положительных кожных прик-тестов с бытовыми, эпидермальными, грибковыми и пыльцевыми аллергенами, а также согласно результатам мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа на эозинофилы – более 10 %. Всем пациентам проводились общеклинические и функциональные исследования и стандартное аллергологическое обследование.

I группу составили 30 пациентов, которые получали в комплексной терапии АР препарат Алергинол плюс 1 раз в сутки на протяжении 21–24 дней, II группу – 19 пациентов, получавших в комплексной терапии АР монтелукаст по 10 мг 1 раз в сутки на протяжении такого же периода времени; контрольную (III) группу – 16 пациентов, принимавших левоцетиризин.

У 22 пациентов I группы, 14 пациентов II группы и 11 пациентов III группы был повышен уровень IgE – (187 ± 11,5) МЕ/мл; у 26 пациентов I группы, 12 пациентов II группы и 11 пациентов III группы – повышены значения эозинофильного катионного белка (ЭКБ) – (41 ± 3,6) нг/мл.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести, продолжительности заболевания, выраженности клинических и функциональных симптомов АР. До начала лечения всех пациентов беспокоили симптомы со стороны носа: зуд, ринорея, приступы чихания, заложенность носа и др. Для проведения контроля симптомов у больных был создан бланк самоконтроля пациентов, по которому оценивали клиническую эффективность по основным симптомам ринита (заложенность носа, чиханье, зуд, выделение слизи из носа, бронхоспазм, наличие конъюнктивита, ухудшение ночью, нарушение сна, нарушение дневной активности, головная боль, общая слабость) по балльной шкале (каждый симптом – 0–3 балла). Максимальная сумма баллов, таким образом, могла составлять 33, причем за 0 баллов принимали отсутствие симптомов; 1 – проявления симптомов менее одного часа в течение дня; 2 – продолжительность симптомов на протяжении одного часа в день; 3 – продолжительность симптомов более одного часа в течение дня и наличие сопутствующего нарушения обоняния. Фиксировались также побочные эффекты, возникавшие во время лечения.

Оценка эффективности проводилась по следующей шкале:

- отличный результат – исчезновение всех симптомов;
- хороший результат – большинство симптомов купировано, но некоторые проявляются в слабой степени;

- удовлетворительный результат – некоторое улучшение;
- лечение не дало результата;
- ухудшение.

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов АР, частоте использования деконгестантов.

Данные были обработаны с помощью методов вариационной статистики. Для каждого показателя

Таблица 4

Результаты клинической эффективности лечения пациентов с АР		
Группы пациентов	До лечения (симптомы в баллах)	После лечения (симптомы в баллах)
I группа (n = 30) – Алергинол плюс	22,68 ± 0,84	5,02 ± 0,35 ^{**}
II группа (n = 19) – монтелукаст	23,14 ± 0,78	11,49 ± 0,81 [*]
III группа (n = 16) – левоцетиризин	21,59 ± 0,67	8,14 ± 0,61 ^{**}

Примечания: * разница результатов до и после лечения достоверна (p < 0,05); * разница между группами достоверна (p < 0,05); * разница между I и III группой достоверна (p < 0,05).

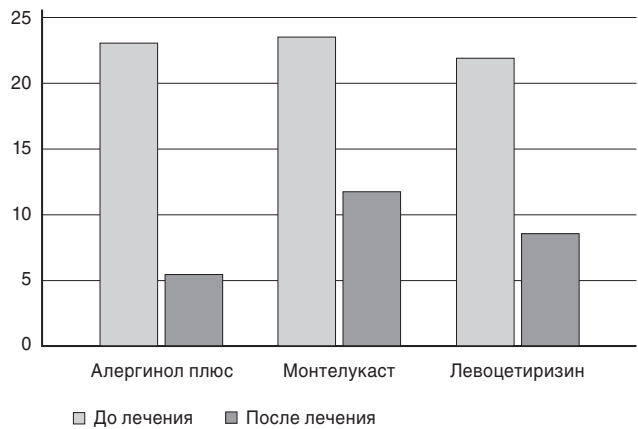


Рис. 1. Динамика симптомов АР

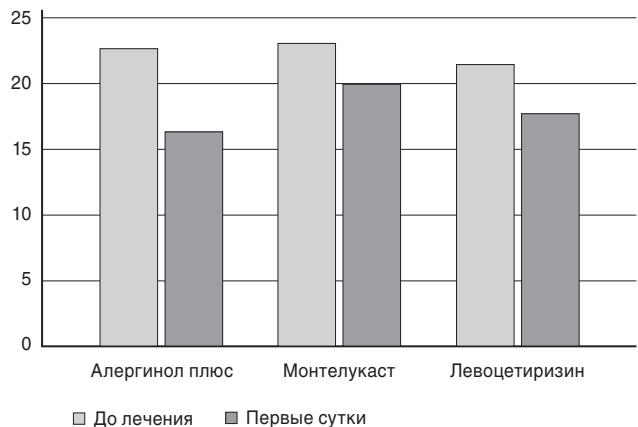


Рис. 2. Динамика уменьшения симптомов АР в течение первых суток

Таблица 5

Результаты лечения пациентов с АР						
Показатель результата лечения	Количество пациентов (абс. число)			Количество пациентов (%)		
	I группа (Алергинол плюс), n = 30	II группа (монтелукаст), n = 19	III группа (левоцетиризин), n = 16	I группа (Алергинол плюс), n = 30	II группа (монтелукаст), n = 19	III группа (левоцетиризин), n = 16
Отличный	12	5	5	40,0	26,3	31,3
Хороший	16	3	7	53,3	15,7	43,7
Удовлетворительный	2	8	4	6,7	42,7	25,0
Лечение не дало результата	–	2	–	–	10,5	–
Ухудшение	–	–	–	–	–	–

высчитывали среднее арифметическое M , среднюю ошибку среднего арифметического m . Достоверность показателей высчитывали с помощью таблицы t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты клинической эффективности лечения больных АР приведены в таблице 4 и на рисунке 1.

Мы учитывали также уменьшение симптомов АР в течение первых суток. В I группе, пациенты которой получали Алергинол плюс, симптомы уменьшились с $22,68 \pm 0,84$ до $16,41 \pm 0,43$ балла – на 27,6 %; во II группе (монтелукаст) – с $23,14 \pm 0,78$ до $19,92 \pm 0,78$ балла – на 13,92 % ($p < 0,05$); в III группе (левоцетиризин) – с $21,59 \pm 0,67$ до $17,71$ балла – на 18,0 %. Указанные данные приведены на рисунке 2.

Итак, уже на протяжении первых суток приема препарат Алергинол плюс показал значительно большую эффективность в уменьшении симптомов АР.

До начала лечения большинство пациентов – 28 (93,3 %) I группы, 16 (84,2 %) II группы и 14 (87,5 %) III группы – для облегчения носового дыхания использовали деконгестанты. На фоне проводимого лечения потребность в использовании деконгестантов значительно уменьшалась. К 20-му дню терапии во II группе 4, а в III группе – 3 пациента продолжали принимать деконгестанты, в то время как у пациентов I группы потребность в деконгестантах исчезла.

При контрольном лабораторном исследовании крови патологических отклонений не выявлено.

В таблице 5 приведены результаты лечения АР у исследованных пациентов. Как видно, количество положительных результатов лечения значительно выше у пациентов, которые принимали Алергинол плюс.

Таким образом, результаты работы демонстрируют высокую клиническую эффективность комплексного препарата Алергинол плюс, включающего комбинацию левоцетиризина и монтелукаста, по сравнению с этими препаратами, применяемыми в качестве монотерапии, что позволяет рекомендовать Алергинол плюс для комплексного лечения пациентов с АР. Приведенные данные подтверждают тот

факт, что эффекты препарата Алергинол плюс не ограничиваются блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов, но также способны блокировать симптомы, которые обусловлены факторами поздней фазы аллергической реакции.

При лабораторном исследовании отмечена нормализация показателей иммунологических маркеров аллергического процесса у всех пациентов I группы: снижение показателей IgE – до 63 МЕ/мл, ЭКБ – до 18 нг/мл, в мазке-отпечатке со слизистой оболочки полости носа эозинофильные гранулоциты не определялись; у некоторых больных II и III групп уровни IgE и ЭКБ оставались повышенными. Побочные эффекты на фоне приема препарата Алергинол плюс не наблюдались.

Все пациенты после окончания курса лечения отмечали повышение качества жизни: улучшение настроения, сна, повышение работоспособности.

Выводы

1. Алергинол плюс (фиксированная комбинация монтелукаста и левоцетиризина) обладает высоким сродством к H_1 -рецепторам и дополнительной способностью блокировать позднюю фазу аллергической реакции.

2. У пациентов с АР после курса лечения препаратом Алергинол плюс отмечена нормализация показателей маркеров аллергического процесса – IgE, ЭКБ, исчезновение эозинофилов в мазке со слизистой оболочки носа.

3. Отмечена хорошая переносимость препарата Алергинол плюс.

4. Применение Алергинол плюс в терапии КАР и САР способствует достижению клинической ремиссии заболевания, значительно улучшает его клиническое течение и качество жизни пациентов.

5. Очевидна необходимость проведения своевременной терапии АР для уменьшения выраженности клинической симптоматики, уменьшения бронхоспазма, улучшения прогноза и уменьшения вероятности формирования осложнений и прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Безрукова Е. Нос всему голова. Секреты ринологии: красота, здоровье, обоняние. — СПб.: Наука и Техника, 2006. — 304 с.
2. Горячкина Л. А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // Ринология. — 2002. — № 1. — С. 70–77.
3. Горячкина Л. А., Моисеев С. В. Роль дезлоратадина (эриуса) в лечении аллергических заболеваний // Клин. фармакология и терапия. — 2001. — № 10 (5). — С. 79–82.
4. Горячкина Л. А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 21. — С. 945–949.
5. Гушчин И. С. Антигистаминные препараты. — М.: Aventis Pharma, 2000. — 55 с.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одесса: Астро-Принт, 1999. — С. 533–545.
7. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине». — М.: Практика, 2000. — С. 168–202.
8. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р. М. Хаитова. — М.: МЕДэкспресс-информ, 2002. — С. 208–230.
9. Лопатин А. С., Гушчин И. С., Емельянов А. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // Ринология. — 2002. — № 1. — С. 3–24.
10. Лусс Л. В. Аллергический ринит: проблемы, диагностика, терапия // Лечащий врач. — 2002. — № 4.
11. Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Гришило П. В., Грем'яков В. О. Особливості лікування алергічних ринітів // Імунологія та алергологія. — 2002. — № 2. — С. 69.
12. Осипова Л. С. Клиническая фармакология блокаторов H1-гистаминовых рецепторов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 1, Додаток. — С. 2–7.
13. Патерсон Р., Грэммер Л. К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чуцалина. — М.: Медицина, 2000. — С. 454–483.
14. Пухлик Б. М. Сезонные аллергические риноконъюнктивиты: распространенность, методы диагностики и лечения // Здоровье Украины. — 2007. — № 9. — С. 65.
15. Плужников М. С., Рязанцев С. В. Среди запахов и звуков. — М.: Мол. гвардия, 1991.
16. Del Cuvillo A. et al. Comparative pharmacology of the H1-antihistamines // Esmon Publicidad J Investig Allergol Clin Immunol. — 2006. — Vol. 16 (1). — P. 3–12.
17. Day J. H., Briscoe M. P., Rafeiro E., Hewlett Jr D., Chapman D., Kramer B. Рандомизированное, двойное слепое сравнительное исследование цетиризина и фексофенадина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: длительность эффекта последствие пыли // Международный бюллетень: Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 11–15.
18. Grand J. A., Danielson A. L., Rihoux J-P., De Vos C. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное перекрестное сравнительное исследование цетиризина, эбастина, эпинастина, фексофенадина, терфенадина, лоратадина: способность одной дозы на протяжении 24 часов подавлять вызванные введением гистамина волдырь и гиперемию у здоровых мужчин // Международный бюллетень: Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 2–4.
19. Frossard N., Purohit A., Melac M., Pauli G. Сравнение эффективности цетиризина и дезлоратадина по действию на кожную реакцию, вызванную введением гистамина, в течение 24 часов // Международный бюллетень: Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 5–6.
20. Purohit A., Duvernelle C., Melac M., Pauli G., Frossard N. Сравнительная эффективность цетиризина и фексофенадина в подавлении воспаления, вызванного введением гистамина, в течение 24 часов // Международный бюллетень: Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 5.
21. Ramboer I., Vumbacea R., Lazarescu D., Radu JR. Цетиризин и лоратадин — сравнительное исследование с определением эффективной дозы в подавлении кожной реакции на гистамин //

References

1. Bezrukov E. Nos vsemu golova. Sekrety rinologii: krasota, zdorov'e, obonyanie. (Nose to all head. Rhinology secrets: beauty, health, sense of smell). Saint Petersburg: Nauka i Tekhnika; 2006. 304 p.
2. Goryachkina LA. Sovremennye antigistaminnye preparaty v lechenii allergicheskikh zabolevaniy. (Modern antihistamine preparations in treatment of allergic diseases). Rinologiya. 2002;1:70–77.
3. Goryachkina LA, Moiseev SV. Rol' dezloratadina (eriusa) v lechenii allergicheskikh zabolevaniy (Role of a dezloratadin (erius) in treatment of allergic diseases). Klin farmakologiya i terapiya. 2001;10(5):79–82.
4. Goryachkina LA. Sovremennye antigistaminnye preparaty v lechenii allergicheskikh zabolevaniy (Modern antihistamine preparations in treatment of allergic diseases). RMZh. 2001;9(21):945–949.
5. Gushchin IS. Antigistaminnye preparaty (Antihistamine preparations). Moscow: Aventis Pharma; 2000. 55 p.
6. Drannik GN. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Odessa: Astro-Print; 1999. p. 533–545.
7. Lolora G Jr, Fishera T, Adel'mana D, editors. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya (Clinical immunology and allergy). Zarubezhnye prakticheskie rukovodstva po meditsine. Moscow: Praktika; 2000. p. 168–202.
8. Khaïtova RM, editor. Klinicheskaya allergologiya: Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachev (Clinical allergology: the management for physicians). Moscow: MEDekspress-inform; 2002. p. 208–230.
9. Lopatin AS, Gushchin IS, Emel'yanov AV, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita (Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of allergic rhinitis). Rinologiya. 2002;(1):3–24.
10. Luss LV. Allergicheskii rinit: problemy, diagnostika, terapiya (allergic rhinitis: problems, diagnosis, treatment). Lechashchii vrach. 2002;4.
11. Osipova LS, Kuznetsova LV, Grishilo PV, Grem'yakov VO. Osoblivosti likuvannya alergichnikh rinitiv. (Features of treatment of allergic rhinitis). Imunologiya ta alergologiya. 2002;2:69.
12. Osipova LS. Klinicheskaya farmakologiya blokatorov H1-gistaminovykh retseptorov (Clinical pharmacology of histamine H1-receptor antagonists). Klin Immunol Alergol Infektol. 2006;1:2–7.
13. Paterson R, Gremmer LK, Grinberger PA. Allergicheskii bolezni: diagnostika i lechenie (Allergic diseases: diagnosis and treatment). Chuchalina AG, editor. Moscow: Meditsina, 2000. — S.454–483.
14. Pukhlik BM. Sezonnnye allergicheskii rinokon'yunktiviti: rasprostranennost', metody diagnostiki i lecheniya (Seasonal allergic rhinokonjunctivitis: prevalence, methods of diagnosis and treatment). Zdorov'e Ukrainy. 2007;9:65.
15. Pluzhnikov MS, Ryazantsev SV. Sredi zapakhov i zvukov (Among smells and sounds). Moscow: Mol. Gvardiya; 1991.
16. Del Cuvillo A, et al. Comparative pharmacology of the H1-antihistamines. Esmon Publicidad J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(1):3–12.
17. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Hewlett D Jr, Chapman D, Kramer B. Randomizirovannoe, dvoynoe slepoe sravnitel'noe issledovanie tsetirizina i feksafenadina u patsientov s sezonnym allergicheskim rinitom: dlitel'nost' efekta posledestviya pyl'tsy (Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis). Mezhdunarodnyy byulleten' (International Newsletter). Allergologiya. 2004;1:11–15.
18. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. Dvoynoe slepoe, platsebo-kontroliruemoe, randomizirovannoe perekrestnoe sravnitel'noe issledovanie tsetirizina, ebastina, epinastina, feksafenadina, terfenadina, loratadina: sposobnost' odnoy dozy na protyazhenii 24 chasov podavlyat' vyzvannyye vvedeniem gistamina voldry i giperemiyu u zdorovykh muzhchin (A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects). Mezhdunarodnyy byulleten' (International Newsletter). Allergologiya. 2004;1:2–4.
19. Frossard N, Purohit A, Melac M, Pauli G. Sravnitel'naya ef-fektivnost' tsetirizina i feksafenadina v podavlenii vospaleniya, vyzvanogo vvedeniem gistamina, v techenie 24 chasov. (Comparative activity

Международный бюллетень: Аллергология. – 2004. – № 1. – С. 9–11.

22. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A. et al. // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63 (Suppl. 86). – P. 8–160.

23. Breborowicz A., Burchardt B., Pieklik H. Asthma, Allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 157–161.

24. Devalia J. L., De Vos C., Hanotte F., Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine – induced cutaneous responses in healthy adult volunteers // *Allergy*. – 2001. – Vol. 56. – P. 50–57.

25. Calderon M. A., Devalia J. L., Prior A. J. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis, and nonatopic subjects without rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 99. – P. 65–76.

26. Church K Martin. Histamine Receptors, inverseagonism, and allergy // *Allergy Clin. Immunol. Int.* – 2004. – Vol. 16. – P. 112–116.

27. Tillement J. P. The advantages for an H1 antihistamine of a low volume of distribution // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55 (60). – P. 17.

28. Tillement J. P., Houin G., Zini R. et al. The binding of drugs to blood plasma macromolecules: recent advances and therapeutic significance // *Adv Drug Res.* – 1984. – Vol. 13. – P. 60–94.

29. Simons E. F., Simons K. J. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs // *N Engl J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1663–9.

30. Watson W. T. A., Simons K. J., Chen X. Y., Simons FF. R. Cetirizine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in children with seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1989. – Vol. 84. – P. 457–64.

31. Pelkonen A. S., Malmstrom K., Sarna S., Kajosaari M., Klemola T., Malmberg L. P., Makkela M. J. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 664–670.

32. Figueroa D. J., Breyer R. M., Defoe S. K. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 163 (1). – P. 226–233.

33. Tintinger G. R., Feldman C., Theron A. J., Anderson R. Montelukast: More than a Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist? // *The Scientific World Journal.* – 2010. – Vol. 10. – P. 2403–2413.

34. Holgate S. T., Peters-Golden M. Introduction: the antiinflammatory role of cysteinyl leukotriene receptor antagonists in asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 111 (suppl 1). – S 1–4.

35. Krawiec M. E., Wenzel S. E. Leukotriene inhibitors and nonsteroidaltherapies in the treatment of asthma // *Expert Opin Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2 (1). – P. 47–65.

of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours). *Mezhdunarodnyy byulleten' (International Newsletter). Allergologiya.* 2004;1:5–6.

20. Purohit A, Duvernelle C, Melac M, Pauli G, Frossard N. Sravnitel'naya effektivnost' tsetirizina i feksofenadina v podavlenii vospaleniya, vyzvannogo vvedeniem gistamina, v techenie 24 chasov. (Comparison effectiveness of cetirizine and fexofenadine in suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours). *Mezhdunarodnyy byulleten' (International Newsletter). Allergologiya.* 2004;1:5.

21. Ramboer I, Bumbacea R, Lazarescu D, Radu JR. Tsetirizin i loratadin – sravnitel'noe issledovanie s opredeleniem effektivnoy dozy v podavlenii kozhnoy reaktsii na gistamin (Cetirizine and loratadine: a comparison using the ED50 in skin reactions). *Mezhdunarodnyy byulleten' (International Newsletter). Allergologiya.* 2004;1:9–11.

22. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160.

23. Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H. Asthma, Allergic rhinitis and atopic dermatitis in school children. *Pneumonol Alergol Pol.* 1995;63:157–161.

24. Devalia J L, De Vos C, Hanotte F, Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001;56: 50–57.

25. Calderon MA, Devalia JL, Prior AJ. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis, and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:65–76.

26. Church K Martin. Histamine Receptors, inverseagonism, and allergy. *Allergy Clin Immunol Int.* 2004;16:112–116.

27. Tillement JP. The advantages for an H1-antihistamine of a low volume of distribution. *Allergy.* 2000;55(60):17.

28. Tillement JP, Houin G, Zini R, et al. The binding of drugs to blood plasma macromolecules: recent advances and therapeutic significance. *Adv Drug Res.* 1984;13:60–94.

29. Simons EF, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1994; 330:1663–9.

30. Watson WTA, Simons KJ, Chen XY, Simons FER. Cetirizine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:457–64.

31. Pelkonen AS, Malmstrom K, Sarna S, Kajosaari M, Klemola T, Malmberg LP, Makkela MJ. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants. *Eur Respir J.* 2013;41:664–670.

32. Figueroa DJ, Breyer RM, Defoe SK. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):226–233.

33. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: More than a Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist? *The Scientific World Journal.* 2010;10:2403–2413.

34. Holgate ST, Peters-Golden M. Introduction: the antiinflammatory role of cysteinyl leukotriene receptor antagonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(suppl 1):1–4.

35. Krawiec ME, Wenzel SE. Leukotriene inhibitors and nonsteroidal therapies in the treatment of asthma. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(1):47–65.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

Л. С. Осипова, Л. В. Кузнецова

Резюме

В статті приведений огляд досліджень щодо ефективності та безпеки застосування левоцетиризину та монтелукасту у пацієнтів, які потерпають від алергічного риніту та бронхіальної астми, а також дані про ефективність комбінованого препарату Алергінол плюс. Сприятлива фармакокінетика, високий профіль

MODERN VIEW ON A PROBLEM IN TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

L. S. Osipova, L. V. Kuznetsova

Summary

The review of achievements of efficiency and safety of application of a levocetirizine and montelukast for the patients with allergic rhinitis and bronchial asthma, and also data of efficiency of the combined preparation Alerginol plus is provided. Features of pharmacokinetics, high profile of safety allow fixed combination to be preparations by the choice

безпеки роблять комбіновані препарати привабливими в широкій медичній практиці для лікування як сезонного, так і цілорічного алергічного риніту. Наведені дані власних досліджень застосування Алергінолу плюс у лікуванні алергічного риніту.

Ключові слова: алергічний риніт, бронхоспазм, левоцетиризин, монтелукаст, алергінол плюс, лікування.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 2

Л. С. Осипова

канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології

Національна медична академія післядипломної освіти

ім. П. Л. Шупика, м. Київ

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112,

зав. лабораторії клінічної імунології клінічної лікарні

«Феофанія» Державного управління справами

вул. Заболотного, 21, Київ, Україна, 03680,

головний позаштатний спеціаліст з імунології Медичного управління

Державного управління справами

тел.: (044) 259-63-27

e-mail: imunlab@feofaniya.org

in broad medical practice for treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis. Data of own researches of applications of Alerginol plus in treatment of allergic rhinitis are provided.

Key words: *allergic rhinitis, bronchial obstruction, levocetirizine, montelukast, alerginol plus, treatment.*

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2016, 2

L. S. Osipova

PhD, Associate professor, Department of clinical, laboratory immunology and allergology

National Medical Academy of Postgraduate Education

named after P. L. Shupik

Dorogozhitska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112,

Chif of clinical immunology laboratory of Clinical Hospital «Pheophania»

of State Affairs Department,

Zabolotny str., 21, Kyiv, Ukraine, 03680,

The main specialist of immunology

of State Affairs Department

tel. (044) 259-63-27

e-mail: imunlab@feofaniya.org

