

# Новые возможности противовоспалительной терапии аллергического ринита

**Е. Н. Охотникова**

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика  
ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, Украина, 04112; тел.: (044) 236-21-97;  
e-mail: oen8@mail.ru; kaf-ped1@yandex.ru*

Аллергический ринит (АР) — одно из широко распространенных аллергических заболеваний, особенно у лиц младше 18 лет. По данным ряда ученых (Bousquet et al., 2001; Bauchau, Durham, 2004; Linneberg, 2005; Jarvis et al., 2005) в мире АР страдает 500 млн человек, из них в детской популяции — до 40 %. В Украине официально зарегистрировано 3,7 млн больных поллинозом, что составляет всего лишь 8 % населения страны. 5 % (2,3 млн человек) населения Украины страдает персистирующим АР. Таким образом, 9 из 10 больных АР вообще не обращаются за помощью (С. van Drummen et al., Blackwell, 2005).

АР у детей диагностируют очень поздно — в возрасте 6–7 лет, хотя первые его проявления могут наблюдаться уже на первом году жизни. Подтверждением этого являются результаты эпидемиологического исследования (BAMSE), проведенного в Швеции Ballardini et al. (2012), в котором изучалось развитие у детей наиболее распространенных аллергических болезней — атопического дерматита, бронхиальной астмы (БА) и АР — от рождения и до 12 лет. На первом году жизни изолированный АР отмечен у 2 % детей, изолированная БА — у 2 %, их сочетание — у 1% всех рожденных детей, то есть БА и АР развивались одновременно.

В инициации АР ведущая роль принадлежит IgE-опосредованным реакциям с формированием воспаления и гиперреактивности слизистой оболочки носа на различные аэроаллергены: клещи домашней пыли, плесневые грибки, аллергены домашних животных и пыльцы. В результате воздействия аэроаллергенов происходит выброс медиаторов воспаления поздней фазы аллергической реакции, после чего при персистирующем АР развиваются наиболее мучительные симптомы хронической назальной обструкции с преобладанием признаков заложенности носа. Чихание, зуд и ринорея при этом могут быть минимальными. Персистирующий АР может сочетаться с сезонным вариантом АР (Dukewicz et al., 1998; Skoner D., 2001).

АР у детей и взрослых имеет множество коморбидных и ассоциированных заболеваний и состояний: риносинусит, гипертрофия аденоидных вегетаций и миндалин, средний серозный отит, обструктивное сонное апноэ, утомляемость и проблемы с трудоспособностью и обучением и, наконец, самое грозное заболевание — БА.

В европейской аллергологической школе утвердилось положение о дыхательных путях как едином целом (объединенные дыхательные пути — united airways — единый респираторный аллергический синдром). Нередко воспалительный процесс начинается с места первичного контакта с аллергеном — верхних дыхательных путей — с АР.

Механизмы распространения аллергического воспаления с верхних на нижние дыхательные пути осуществляются 4 путями:

- 1) за счет медиаторов воспаления, которые с кровью, благодаря прямому ее стеканию в нижние дыхательные пути, обуславливают воспаление и связанную с ним гиперреактивность бронхов;
- 2) посредством ринобронхиального рефлекса со стимуляцией рецепторов носа и его пазух;
- 3) в связи со снижением  $\beta$ -адренэргической реактивности в верхних и нижних дыхательных путях;
- 4) дыхание ртом обуславливает усиленный приток и вдыхание аэроаллергенов, а также сухого и холодного воздуха.

Все это вместе взятое вызывает развитие бронхоспазма.

В связи с недооценкой алергодиагностики последствиями недиагностированного АР могут быть синуситы, секреторные отиты, в том числе со снижением слуха, полипоз носа, что нередко обуславливает проведение нежелательных оперативных вмешательств, таких как пункции гайморовых пазух, аденотомии, повторные полипэктомии, а также длительное и частое применение деконгестантов, что само по себе небезопасно развитием атрофии слизистой оболочки носа. Кроме того, недиагностированный АР закономерно сопровождается коморбидным развитием такого инвалидизирующего заболевания,

как БА, которая тоже длительно не выявляется, особенно при легких начальных проявлениях, при этом часто и безуспешно применяется неадекватная фармакотерапия: антибиотики, гомеопатия и фитотерапия.

Поэтому АР и БА нужно выявлять как можно раньше! Однако большинство врачей первичного звена (педиатров и семейных врачей) часто расценивают АР как ОРВИ и бесконтрольно лечат деконгестантами. Детям с рецидивирующими кашлем и бронхообструкцией часто назначают противокашлевые препараты, антибиотики, противовирусные и иммуномодулирующие средства. Симптомы дыхательной недостаточности купируют бесконтрольно применяемыми ингаляциями сальбутамола, системными противоотечными препаратами, что чревато развитием серьезных побочных реакций, и, вместе с тем, не достигается необходимый эффект лечения! Выявление же больных АР и легкими проявлениями БА позволяет проводить менее агрессивную терапию!

Целью лечения пациентов с АР являются контроль над симптомами болезни, предотвращение развития его осложнений, отсутствие ограничений в повседневной и физической активности, отсутствие влияния симптомов АР на обучение и работоспособность больных, профилактика формирования БА и отсутствие побочных эффектов терапии, что в целом обеспечивает высокое качество жизни пациентов.

Ступенчатая терапия АР, согласно рекомендациям ЕААС/ARIA по лечению АР, предусматривает в качестве базисной терапии длительное применение противовоспалительных препаратов с учетом тяжести и особенностей течения АР как перорально, так и интраназально с уменьшением объема и интенсивности противовоспалительной терапии при достижении стабильного контроля симптомов АР.

К медикаментозным средствам, применяемым в терапии АР, относятся пероральные (системные)  $H_1$ -антигистаминные препараты ( $H_1$ -блокаторы рецепторов гистамина) 2-го поколения (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, цетиризин, биластин), являющиеся препаратами первого выбора в лечении больных с интермиттирующим и легким персистирующим АР, кроме случаев персистирующего АР со среднетяжелым/тяжелым течением. На назальные и глазные симптомы системные  $H_1$ -антигистамины действуют быстро — менее чем через 1 ч, они умеренно эффективны при заложенности носа. Также при данных клинических формах АР успешно применяют препараты блокаторов цистеинил-лейкотриенов (препараты монтелукаста натрия).

Кроме того, в лечении АР используются топические (интраназальные)  $H_1$ -антигистаминные препараты (азеластина гидрохлорид), хотя в качестве монотерапии они оказались малоэффективными. Самый высокий уровень эффективности в настоящее время свойствен интраназальным глюкокортикостероидам (мометазона фуруату, флутиказона

фуруату), которые на данный момент являются препаратами первого выбора в контролирующей терапии персистирующего АР средней или тяжелой степени.

В настоящее время фармакологи предлагают сочетанные противоаллергические препараты, которые способны потенцировать, то есть усилить действие каждого составляющего вещества. Одной из таких фиксированных комбинаций является топическое лекарственное средство в виде назального спрея, включающего в себя мометазона фуруат/азеластин, с которым связывают новые возможности в лечении больных АР.

Новый препарат фиксированной комбинации мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида — Гленспрей с Азеластином (150 доз) — зарегистрирован и вышел на фармацевтический рынок Украины в апреле 2016 г. В международной медицинской литературе на данный момент опубликованы результаты 256 клинических исследований и научных работ, доказывающих высокую эффективность и безопасность мометазона фуруата в виде интраназального спрея, и 207 клинических исследований и работ, свидетельствующих о высокой эффективности и безопасности азеластина гидрохлорида (интраназального спрея).

Антигистаминное действие азеластина гидрохлорида наступает через 12 мин и осуществляется за счет блокады  $H_1$ -рецепторов гистамина и уменьшения высвобождения гистамина тучными клетками и базофилами, а также мембраностабилизирующего эффекта. Выраженное противовоспалительное действие мометазона фуруата отмечается в пределах 24 ч: снижается число тучных клеток и базофилов, уменьшается уровень Т-лимфоцитов в эпителии. Кроме того, мометазона фуруат ингибирует продукцию IgE при поллинозе.

Показаниями к назначению Гленспрея с Азеластином является сезонный АР, у детей препарат назначается с 12 лет.

Препарат Гленспрей с Азеластином был изучен в исследовании III фазы «Многоцентровое открытое рандомизированное в параллельных группах сравнительное исследование оценки эффективности, безопасности и переносимости фиксированной дозированной комбинации азеластина и мометазона фуруата (назального спрея) в сравнении с азеластином (назального спрея) и мометазона фуруатом (назального спрея) у пациентов с сезонным АР», которое проводилось в период с 22.02.2013 г. по 11.10.2013 г.

У пациентов всех 4 групп сравнения отмечены достоверные изменения в счете назальных симптомов по дням, начиная со 2-го дня исследования, но их выраженность у больных групп сравнения была неодинакова. При сравнении показателей больных всех 4 групп выявлена достоверно лучшая динамика уровней баллов у пациентов, получавших комбинированный препарат, в сравнении с монотерапией.

# ГЛЕНСПРЕЙ З АЗЕЛАСТИНОМ

## СТАРТОВА ПЛАТФОРМА ТЕРАПІЇ

### АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ



  
**glenmark**  
A new way for a new world

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЛЕНСПРЕЙ З АЗЕЛАСТИНОМ (GLENSPRAY WITH AZELASTINE)

**Склад:** діючі речовини: мометазону фуруат і азеластину гідрохлорид; 1 доза містить мометазону фуруату 50 мкг та азеластину гідрохлориду 140 мкг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна та натрію карбоксиметилцелюлоза; натрію кармеллоза; глюкоза безводна; полісорбат 80; бензалконію хлорид; динатрію едетат; неомат; кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Спрей назальний, дозований, суспензія. **Основні фізико-хімічні властивості:** біла або майже біла суспензія. **Фармакотерапевтична група.** Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Комбінований протинабряковий засіб для місцевого застосування, який містить мометазону фуруат та азеластину гідрохлорид. Азеластину гідрохлорид – похідне фталазину. Виявляє пролонговану антиалергічну дію. Має виражені селективні властивості антагоніста гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів. Азеластин пригнічує синтез або вивільнення хімічних медіаторів, що беруть участь на ранніх і пізніх стадіях алергічних реакцій, таких як лейкотрієни, гістамін, інгібітори PAF і серотонін. Основний метаболіт азеластину – десметилазеластин, який також є антагоністом гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів. Мометазону фуруат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Точний механізм дії кортикостероїдів при алергічному риніті поки що невідомий. Кортикостероїди демонструють широкий діапазон дії на різні клітини, а саме на гепариноцити, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, а також на медіатори запалення (гістамін, ейкозаноїди, лейкотрієни та цитокіни). Механізм протизапальної та протиалергічної дії мометазону фуруату в основному пов'язаний з його здатністю пригнічувати вивільнення медіаторів алергічних реакцій. Дослідження показали, що мометазону фуруат у вигляді назального спрею 50 мкг/дозу при місцевому застосуванні знижує рівень деяких медіаторів ранньої та пізньої фази алергічної реакції, зменшує (порівняно з плацебо) рівень гістаміну та еозинофільного катіонного протеїну і знижує (порівняно з базовим значенням) кількість еозинофілів, нейтрофілів та адгезивних протеїнів епітеліальних клітин. **Клінічні характеристики. Показання.** Сезонний алергічний риніт. **Протипоказання.** Гіперчутливість до азеластину гідрохлориду, мометазону фуруату або до інших компонентів препарату. Нелікована локальна інфекція слизової оболонки носа. Травма носа або нещодавно перенесена операція на носі. **Застосування назального спрею.** Перед кожним застосуванням флакон необхідно обережно струшити протягом 5 секунд. Після цього зняти захисний ковпачок. Перед першим використанням флакона слід натиснути на дозуючий пристрій 6 разів поспіль. Якщо назальний спрей не використовувався більше 7 днів, перед використанням потрібно повторно натиснути на дозуючий насос-розпилювач 6 разів поспіль. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. Після очищення носа суспензію впорскують в кожну ніздрю, при цьому голову слід утримувати трохи нахиленою вниз. Після застосування наконечник розпилювача треба протерти і накрити захисним ковпачком. **Діти.** Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. **Побічні реакції.** У ході клінічного дослідження побічні ефекти, пов'язані із застосуванням назального спрею азеластину, були рідкішими порівняно з застосуванням мометазону фуруату, були зареєстровані у 11 пацієнтів із 282, які брали участь у дослідженні. Всього було зареєстровано 18 випадків небажаних реакцій, пов'язаних з лікуванням комбінацією азеластину і мометазону. Найбільш поширеними побічними реакціями були головний біль і дисгевзія. Іншими побічними реакціями були сонливість, млявість, нудота, диспепсія і чхання. Більшість побічних ефектів були легкого ступеня тяжкості, і в ході дослідження не було повідомлень про серйозні небажані реакції. Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату. **Назальний спрей азеластину гідрохлориду.** Часто (1-10 %): специфічний гіркотий смак може з'явитися після застосування спрею (найчастіше через неправильний спосіб застосування, а саме коли голова знаходиться надто далеко від носу назад під час впорскування препарату), що в окремих випадках може призвести до нудоти. Нечасто (0,1-1 %): тимчасове подразнення запальної слизової оболонки носа може виникнути разом з такими симптомами, як печіння, свербіж, чхання і носові кровотечі. У дуже рідких випадках (< 0,01 %) повідомлялося про реакції гіперчутливості (висипання, свербіж, кропив'янка). **Досвід післязастосування застосування.** Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею азеластину: біль у животі, печіння в носі, нудота, солодий присмак, подразнення горла, анафілактичні реакції, подразнення в місці застосування, фібриляція передсердь, порушення зору, біль у грудях, сплутаність свідомості, запаморочення, задишка, набряк обличчя, гіпертензія, мимовільні скорочення м'язів, нервозність, прискорене серцебиття, парестезія, паросмія, пароксизмальне чхання, свербіж, висипання, порушення або втрата нюху і/або смаку, тахікардія, імунологічна толерантність, затримка сечі, ксерофтальмія. Оскільки вказані реакції стосуються популяції невизначеного розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату. **Назальний спрей мометазону фуруату.** Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: носові кровотечі, фарингіт, печіння або подразнення в носі, носові виразки – часто (1-10 %). Загальні порушення та місцеві реакції: головний біль – часто (1-10 %). Носові кровотечі були в основному легкого ступеня вираженості і не потребували втручання лікаря. У дітей найчастіше спостерігалися носові кровотечі, головний біль, подразнення слизової оболонки носа, чхання. Системні побічні ефекти під час лікування назальними кортикостероїдами можуть виникати при застосуванні високих доз протягом тривалого часу. **Досвід післязастосування застосування.** Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового застосування назального спрею мометазону фуруату: печіння і подразнення в носі, анафілаксія та ангіоневротичний набряк, порушення смаку та нюху і перфорація носової перегородки. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 150 доз у поліетиленовому флаконі. По 1 флакону з дозуючим насосом-розпилювачем, закритим ковпачком, у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Glenmark Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, Техсін Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія / Unit III, Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan (H.P.) 173 205, India.

**Дата останнього перегляду.** Наказ МОЗ України № 65 від 04.02.2016 р.

Ресурціне посвідчення: UA/14550/01/01, Наказ МОЗ №65 від 04.02.2016. Термін дії ресурціне посвідчення: з 21.09.2015 по 21.09.2020. Затверджено до друку 25.04.2016 р.

Матеріал призначений для спеціалістів сфери охорони здоров'я і тільки для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах або для розповсюдження в спеціалізованих виданнях. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

Оценочный анализ с высоким уровнем доказательности ( $p < 0,0001$ ) выявил изменения назальных симптомов в процессе лечения у пациентов группы T1, получавших азеластин в дозе 140 мкг + мометазона фууроат в дозе 50 мкг, по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 2 раза в день в течение 2 нед (Document: Clinical Study Report\_Version 01\_19 Feb 2014 ; Investigational Product: FDC of Azelastine hydrochloride 140 mcg and Mometasone furoate 50 mcg nasal spray; Protocol No.: GPL/CT/2011/015/III).

Анализ динамики неназальных симптомов АР (зуд/жжение в глазах, слезотечение, гиперемия склер и конъюнктив, зуд в ушах и небе) свидетельствовал о значительной степени достоверности ( $p < 0,0001$ ) положительных изменений в процессе лечения больных группы T1, получавших азеластина гидрохлорид в дозе 140 мкг + мометазона фууроат в дозе 50 мкг, 1 инсуффляцию в каждую половину носа дважды в день в течение 2 нед.

Достоверно лучшие результаты по динамике назальных симптомов получены у больных группы T1, леченных интраназальным введением фиксированной

дозированной комбинации 140 мкг азеластина гидрохлорида и 50 мкг мометазона фууроата (назальный спрей) в режиме 1 инсуффляции в каждую половину носа 2 раза в день.

Место новой фиксированной комбинации Гленспрея с Азеластином (мометазона фууроата и азеластина гидрохлорида назального спрея) в терапии АР определяется удачным фиксированным сочетанием 2 противовоспалительных препаратов (стероидного и нестероидного происхождения), а именно:

1) данный препарат может быть рекомендован в качестве стартовой топической терапии обострений сезонного АР, а также для усиления базисной терапии в случае недостаточного контроля симптомов персистирующего АР;

2) переход на монотерапию топическим мометазоном или азеластином может быть рассмотрен как «шаг вниз» после терапии фиксированной комбинацией этих препаратов;

3) целесообразно рекомендовать рассмотреть критерии включения данной комбинации в национальные клинические протоколы по лечению АР.