

К вопросу о медикаментозной терапии аллергического ринита у детей

Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова

Адрес для переписки: Денис Андреевич Тулупов, tulupovdenis@yandex.ru

В статье-обзоре представлен современный подход к медикаментозной терапии аллергического ринита у детей. На основании данных литературы оценена роль современных интраназальных глюкокортикостероидов в лечении аллергического ринита и коморбидных состояний.

Ключевые слова: аллергический ринит, мометазона фураат

Введение

Аллергический ринит – самое распространенное хроническое заболевание верхнего отдела респираторного тракта как у детей, так и у взрослых. За последние 50 лет число людей, страдающих этим заболеванием, значительно увеличилось. Так, в ряде стран более 50% населения имеют клинические проявления аллергического ринита [1]. Распространенность аллергического ринита в России в зависимости от региона колеблется в пределах 10–40% от всей детской популяции [2]. Согласно последним прогнозам экспертов, если тенденция ежегодного роста аллергического ринита в Европе сохранится, то уже в ближайшие годы на 1 ребенка, не имеющего аллергического ринита, будет приходиться

3 ребенка с аллергическим ринитом [3].

Несмотря на кажущуюся безобидность, аллергический ринит – это серьезное заболевание, значительно снижающее качество жизни людей и значимо повышающее риск развития ряда других респираторных заболеваний. До 40% больных аллергическим ринитом имеют астму [1]. У 25% пациентов с аллергическим ринитом выявляются назальные полипы, что в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [4]. Экссудативный средний отит у пациентов с аллергическим ринитом встречается в 16,5% случаев, это приблизительно в 2 раза чаще, чем у пациентов без атопии [5].

Помимо общего отрицательного влияния на качество жизни, аллергический ринит у детей

и подростков ассоциируется с существенным нарушением когнитивных способностей [1]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие аллергическим ринитом, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно [6].

На сегодняшний день медицина не способна излечить больного от аллергического ринита. Без полного устранения контакта с причинным аллергеном, что чаще всего невозможно, все существующие методы лечения позволяют лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов заболевания и таким образом улучшать качество жизни пациента. В позиционных документах, посвященных проблеме аллергического ринита, выделяются следующие направления в лечении данного заболевания [1, 7, 8]:

- образовательные программы;
- аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ);
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение.

Основным специалистом, определяющим стратегию лечения пациента с аллергическим ринитом, является врач-аллерголог.



Только врач-аллерголог имеет право проводить аллергопробы, без которых невозможно подтвердить диагноз аллергического заболевания. Только в компетенции врача-аллерголога находится вопрос о проведении АСИТ – метода лечения, в ряде случаев позволяющего достичь длительной толерантности к большинству аллергенов, обеспечив тем самым продолжительную ремиссию. Составление и реализация образовательных программ, направленных на оптимизацию быта пациента с аллергией для достижения минимального контакта с аллергенами и триггерными факторами, чаще всего осуществляется именно врачами-аллергологами.

Однако, несмотря на главенствующую роль аллерголога в лечении пациентов с аллергическим ринитом, очень сложно добиться оптимального результата без участия врачей общей практики и врачей-оториноларингологов. Большинство пациентов с жалобами на симптомы аллергического ринита обращаются в первую очередь к участковому педиатру или терапевту. Учитывая схожесть симптоматики аллергического ринита и риносинусита, часть пациентов вначале обращаются за помощью к оториноларингологу. К сфере ответственности оториноларинголога относится и решение вопроса о лечении оториноларингологических осложнений аллергического ринита и определение показаний к хирургическому лечению. Под хирургическим лечением у пациентов с аллергическим ринитом обычно подразумеваются вмешательства по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций (чаще у детей) и искривления носовой перегородки и/или аномалий строения нижней и средней носовой раковины (чаще у подростков и взрослых), то есть состояний, повлекших стойкое, выраженное снижение функции носового дыхания. Нередко причиной, обуславливающей необходимость хирургического лечения как у детей, так и у взрослых, служит хронический риносинусит с назальными полипами [9, 10].

Медикаментозная терапия при аллергическом рините не является прерогативой только какого-либо одного специалиста. Как аллерголог, так и врач общей практики или оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами аллергического ринита рекомендации, которые позволят быстро улучшить его самочувствие. Существует достаточно большой перечень групп лекарственных препаратов, используемых в терапии аллергического ринита. При этом с позиции доказательной медицины далеко не все из данных лекарственных средств имеют основания для использования в качестве препаратов выбора.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Антигистаминные препараты (АГП), или блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, являются одной из самых «старых» групп лекарственных препаратов, так как используются для лечения аллергического ринита уже более 80 лет. Существуют как топические (назальные и глазные), так и системные формы АГП. Применяемые в клинической практике пероральные формы АГП подразделяют на препараты 1-го и 2-го поколения. В основе этой классификации лежит их способность в терапевтической дозе вызывать седативный эффект. Препараты 1-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H₁-гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Наряду с сонливостью седативное действие подразумевает влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП 1-го поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин, диметинден, хифенадин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного

возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на центральную нервную систему в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. АГП 1-го поколения не только блокируют H₁-рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромышечных мускариновых рецепторов. Именно поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардия. Для АГП 1-го поколения характерен феномен тахифилаксии, вследствие чего необходима смена препарата каждые 7–10 дней [11]. С учетом вышеперечисленных недостатков, в современных позиционных документах АГП 1-го поколения не рекомендованы к применению в схемах терапии аллергического ринита и строго противопоказаны при наличии у пациента бронхиальной астмы [12].

АГП 2-го поколения (лоратадин, цетиризин, эбастин) и их активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин) широко используются в клинической практике уже более 20 лет. Особенности АГП 2-го поколения являются высокая аффинность к H₁-рецепторам, значительная длительность действия (до 24 часов), отсутствие блокады других типов рецепторов, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие инактивации препарата пищей, отсутствие тахифилаксии [11]. В клинических исследованиях доказано уменьшение выраженности всех симптомов аллергического ринита (ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носу) и аллергического конъюнктивита (слезотечение, зуд в глазах) на фоне применения АГП 2-го поколения [1].

В клинической практике нередко применяются назальные формы АГП – в виде монопрепаратов (азеластин) или в комбинациях

медиа

с альфа-1-адреномиметиками (диметинден). По причине достаточно высокой биодоступности (при интраназальном применении – до 40%) высокие дозы этих препаратов могут вызывать нежелательные эффекты, характерные для АГП. Согласно данным сравнительных исследований, назальные формы АГП по влиянию на симптомы аллергического ринита значительно уступают пероральным формам АГП 2-го поколения и не рекомендуются как препараты первого выбора в терапии аллергического ринита [12].

Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны)

В России препараты этого класса в качестве средств для лечения аллергического ринита представлены назальными спреями кромоглициевой кислоты. Кромоны стабилизируют мембраны сенсibilизированных тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и высвобождение из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов, простагландинов и других

биологически активных веществ, участвующих в аллергическом воспалении. Существенным недостатком кромонов является медленное развитие клинического эффекта и риск развития «синдрома отмены». Основной нишей этих препаратов считается профилактика сезонного аллергического ринита. Применение назального спрея кромоглициевой кислоты следует начать не позже чем за 10 дней до потенциально контакта с аллергеном. Курс продолжают весь период контакта с аллергеном с последующей постепенной отменой препарата. Однако, учитывая данные клинических исследований, указывающих на очень слабый эффект кромонов (меньше, чем у назальных антигистаминных препаратов) в отношении симптомов аллергического ринита, целесообразность применения стабилизаторов мембран тучных клеток сомнительна [12].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

На российском фармацевтическом рынке антагонисты лейкотриеновых рецепторов представлены таблетированными формами монтелукаста. Селективно блокируя лейкотриеновые рецепторы, монтелукаст оказывает умеренное влияние на симптомы сезонного аллергического ринита. Согласно данным литературы, эффект от применения монтелукаста в терапии круглогодичного аллергического ринита незначительный. На сегодняшний день основным показанием к применению монтелукаста остается бронхиальная астма [12]. При этом, поскольку более 80% пациентов с бронхиальной астмой могут страдать и аллергическим ринитом [12], монтелукаст является хорошим клиническим решением для пациентов с такой сочетанной патологией.

Альфа-1-адреномиметики

В терапии аллергического ринита у детей до 12 лет используются только назальные формы этих сосудосуживающих препаратов.

Поскольку эти препараты вызывают сокращение кавернозных тел нижних носовых раковин (альфа-2-агонисты – имидазолины) или артериол слизистой оболочки полости носа (альфа-1-агонисты), на фоне применения деконгестантов уменьшается выраженность лишь одного симптома ринита – заложенности носа. Применение сосудосуживающих препаратов при аллергическом рините актуально в основном при сопутствующем вирусном рините. Назальные сосудосуживающие препараты допустимо использовать только коротким курсом (не более 10 дней), во избежание развития медикаментозного ринита [1, 13].

Антихолинергические препараты

Для лечения аллергического ринита в России применяется назальный спрей ипратропия бромид в комбинации с ксилометазолином. Отметим, что согласно официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата назальная форма ипратропия бромид разрешена к применению в России у лиц старше 18 лет. Результатом интраназального применения ипратропия бромид является значительное уменьшение выраженности ринореи; влияния на другие симптомы аллергического ринита не выявлено [12].

Ирригационно-элиминационная терапия

Орошение полости носа соляными растворами в первую очередь рассматривается как процедура, облегчающая туалет полости носа перед применением топических лекарственных препаратов, что существенно повышает их эффективность. При этом происходит частичная элиминация аллергенов с поверхности слизистой оболочки полости носа, благодаря чему улучшается самочувствие пациентов, особенно с персистирующими формами аллергического ринита [14]. Согласно данным последних исследований, определенные преимущества

NB

Назонекс® – мометазона фураат

- ✓ Обладает мощным противовоспалительным эффектом.
- ✓ Оказывает влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа.
- ✓ Начинает действовать уже через 5–11 часов после введения первой дозы.
- ✓ Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать и назальные (в том числе заложенность носа), и глазные симптомы аллергического ринита в течение 24 часов.
- ✓ Не вызывает сухость слизистой носа, так как содержит увлажнитель (глицерин).
- ✓ Обладает хорошими органолептическими свойствами – не имеет запаха.
- ✓ При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа до нормы.

по сравнению с традиционно используемыми изотоническими растворами имеют слабогипертонические соляные растворы (2–3%), регулярное применение которых достоверно улучшает качество жизни пациентов с персистирующим аллергическим ринитом и снижает необходимость в применении других противоаллергических препаратов [15].

Интраназальные глюкокортикостероиды

Клинический опыт применения интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) на протяжении более 40 лет доказал высочайшую эффективность препаратов этого класса в купировании симптомов аллергического ринита. При этом, имея силу эффекта, сравнимую с системными стероидными препаратами, ИнГКС обладают значительно более высоким профилем безопасности. Между собой препараты ИнГКС отличаются по риску развития нежелательных явлений. Если местные побочные эффекты (сухость слизистой полости носа, носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки) у всех ИнГКС развиваются с приблизительно одинаковой частотой, то риск развития системных побочных эффектов, зависящий от показателя системной биодоступности, отличается у разных препаратов весьма существенно, особенно при длительном применении. «Старые» ИнГКС (на основе беклометазона, будесонида или триамцинолона), имеющие системную биодоступность от 34 до 46%, при длительном применении нередко подавляли функцию коры надпочечников, что при резкой отмене препарата приводило к регрессу ринологической симптоматики, а в тяжелых случаях – к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [16, 17]. В педиатрической практике длительное применение «старых» ИнГКС приводило к замедлению роста детей. Препараты «нового» поколения ИнГКС, к которым относят флутиказона пропионат,

флутиказона фураат и мометазона фураат, практически лишены вышеупомянутых побочных эффектов. Строение молекулы активного вещества препарата обеспечивает его ограниченную биодоступность. Например, при интраназальном применении системная биодоступность мометазона фураата составляет менее 1% (при чувствительности метода определения 0,25 пг/мл). Это обусловлено тем, что всасывание мометазона очень плохо происходит в желудочно-кишечном тракте, и то небольшое количество препарата, которое может попасть в желудочно-кишечный тракт после носовой ингаляции, еще до экскреции с мочой или желчью подвергается активному первичному метаболизму. Таким образом, при наличии соответствующих показаний и соблюдении определенных мер предосторожности такие препараты могут применяться на протяжении длительного времени. Отметим, что, характеризуясь низкой системной биодоступностью, препараты нового поколения ИнГКС отличаются высокой аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам, что определяет высокую клиническую эффективность этих лекарственных средств в терапии аллергического ринита, как минимум не уступающую таковой препаратов предыдущего поколения [16, 17]. Сравнительные исследования показали, что ИнГКС в качестве монотерапии по эффективности в купировании симптомов аллергического ринита значительно превосходят все остальные классы назальных топических препаратов; более того, они действуют значимо лучше даже АГП 2-го поколения [12]. Учитывая синергизм действия ИнГКС при применении в сочетании с другими противоаллергическими препаратами, не следует исключать возможность комбинированной терапии. Среди практикующих врачей наиболее популярно сочетание ИнГКС с АГП 2-го поколения, позволяющее в большинстве случаев эффективно и, если тре-

Самым эффективным средством медикаментозной терапии аллергического ринита являются ИнГКС. На сегодняшний день лидером среди ИнГКС с точки зрения соотношения «безопасность – эффективность» считается назальный спрей мометазона фураата.

буется, длительно контролировать симптомы аллергического ринита [1].

Заключение

Самым эффективным средством медикаментозной терапии аллергического ринита являются ИнГКС. Говоря об особенностях педиатрической практики, предпочтение следует отдавать «новым» ИнГКС, имеющим более высокий профиль безопасности. На сегодняшний день лидером среди ИнГКС с точки зрения соотношения «безопасность – эффективность» считается назальный спрей мометазона фураата. Так, статистически значимое различие с плацебо-группой в выраженности симптомов аллергического ринита (общий индекс симптомов, TSS) у ряда пациентов достигалось уже через 5 часов от начала лечения назальным спреем мометазона фураата, а заложенность носа купировалась уже на 2-е сутки. Результатами клинических исследований доказано выраженное снижение симптомов со стороны глаз на фоне применения мометазона фураата при аллергическом рините [18]. Огромным преимуществом мометазона фураата перед другими ИнГКС является доказанная в клинических исследованиях эффективность препарата в отношении уменьшения выраженности / симптомов оториноларингологических осложнений аллергического ринита: острого и хронического риносинусита (в том числе назального полипоза), аденоидита и экссудативного среднего отита [9, 19, 20].

Отметим еще одно немаловажное преимущество назального спрея мометазона фууроата: на 2013 г. в мире зарегистрирован лишь один препарат мометазона фууроата – Назонекс, не имеющий

фармакологических копий (генериков). Оригинальность препарата определяет его качество, а следовательно, и заявленные фармакокинетические показатели лекарства, что позволяет мак-

симально точно, при соблюдении инструкции по медицинскому применению препарата, прогнозировать достижение клинического результата и развитие побочных эффектов. ✪

Литература

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. 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. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
2. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // *Российская ринология*. 1999. № 1. С. 23–25.
3. Passalacqua G., Baiardini I., Senna G., Canonica G.W. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Vol. 43. № 1. P. 22–28.
4. Kern R.A., Schenck H.P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps // *J. Allergy*. 1933. Vol. 4. P. 485–497.
5. Caffarelli C., Savini E., Giordano S. et al. Atopy in children with otitis media with effusion // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. Vol. 28. № 5. P. 591–596.
6. Aberg N., Sundell J., Eriksson B. et al. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics // *Allergy*. 1996. Vol. 51. № 4. P. 232–237.
7. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Vol. 3. № 3. P. 148–156.
8. Okubo K., Kuroso Y., Fujieda S. et al. Japanese guideline for allergic rhinitis // *Allergol. Int.* 2011. Vol. 60. № 2. P. 171–189.
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. № 23. 298 p.
10. Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей (руководство для врачей). М.: Гэотар-медиа, 2007.
11. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты // *Лечащий врач*. 2010. № 7. С. 71–73.
12. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
13. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Назальные сосудосуживающие препараты в педиатрической практике // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012. № 1. С. 18–22, 59–60.
14. Карпова Е.П., Соколова М.В., Антонова Н.В. Особенности терапии аллергического ринита у детей // *Вестник оториноларингологии*. 2009. № 2. С. 36–39.
15. Marchisio P., Varricchio A., Baggi E. et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012. Vol. 25. № 3. P. 721–730.
16. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis // *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 118–123.
17. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 1–12.
18. Bielory L., Friedlaender M.H. Allergic conjunctivitis // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008. Vol. 28. № 1. P. 43–58.
19. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., César J.A., Chadha N.K. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. № 3. CD006286.
20. Cengel S., Akyol M.U. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 70. № 4. P. 639–645.

Regarding a medicated therapy of allergic rhinitis in children

D.A. Tulupov, Ye.P. Karpova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Department of Pediatric Otorhinolaryngology

Contact person: Denis Andreyevich Tulupov, tulupovdenis@yandex.ru

Here we review a current approach to medicated therapy of allergic rhinitis in children. A role of modern intranasal glucocorticosteroids used in treatment of allergic rhinitis and comorbid conditions is assessed based on published data.

Key words: *allergic rhinitis, mometasone furoate*