

## СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ

*Київський міський центр ендоскопічної риноларингології  
(кер. – канд. мед. наук, доцент Б.Н. Біль);  
каф. оториноларингології (зав. – проф. В.О. Шкорботун)  
Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика*

Алергічний риніт (АР) – це IgE-залежне запалення слизової оболонки порожнини носа, яке розвивається після контакту з алергеном [1, 5, 6, 7]. За даними літератури [1, 2, 5, 8], поширеність алергічного риніту коливається від 10 до 25% і, на жаль, ці показники продовжують зростати. Це пов'язано, передусім, з прогресуючим погіршенням екологічних умов, особливо в індустріально розвинутих країнах. Вказані статистичні дані не відтворюють істинної поширеності АР, оскільки не враховують осіб, які не звертаються за медичною допомогою, або випадків, коли захворювання не було правильно діагностовано. Але навіть приблизні підрахунки дають змогу стверджувати, що кожен четвертий або п'ятий наш співвітчизник страждає на АР.

Значущість проблеми алергічного риніту пов'язана не тільки з його зростаючою поширеністю, а й з негативним впливом на якість життя пацієнта і значними економічними витратами. АР викликає порушення носового дихання, ринорею, зуд, чхання, головний біль, що зрештою порушує сон, призводить до підвищеної втомлюваності, зниження працездатності дорослих і успішності в навчанні у дітей. Адаже серед пацієнтів з АР переважають люди працездатного віку, а також діти, у яких дане захворювання порушує фізичні, психологічні, а також соціальні аспекти життя.

Доведено, що в 70% випадків у дітей алергічний риніт починається до 6-річного віку, але у половини з них вірний діагноз виставляється лише через 5-6 років від по-

чатку захворювання [2, 23]. Це зумовлено як відсутністю специфічних симптомів хвороби, так і недостатньою інформованістю лікарів-педіатрів з даної проблеми. Зокрема, у 12% випадків АР починається після ГРВІ і в подальшому його перебіг відбувається під «маскою» частих ГРЗ. За даними статистики, у 32-49 % пацієнтів з алергічним ринітом в подальшому розвивається бронхіальна астма, а у 80-90 % дітей з бронхіальною астмою спостерігається алергічний риніт [8]. До алергічного запалення слизової оболонки носоглотки часто приєднується інфекція з розвитком аденоїдиту (і посиленням гіпертрофії аденоїдів), середнього отиту, а у 28% осіб алергічний риніт є спонукаючим фактором розвитку хронічного риносинуситу [9]. Таке поєднання захворювань значно погіршує тяжкість їх перебігу і знижує ефективність терапії. Тому АР не повинен розглядатися як легке безвинне захворювання, він не тільки сам погіршує якість життя пацієнта, але є попередником більш тяжких, нерідко інвалідизуючих хвороб. Все це зумовлює актуальність проблеми АР для практичної охорони здоров'я і привертає увагу фахівців різних спеціальностей.

В основі патогенезу АР лежить гіперчутливість 1-го типу (за Coombs, Gell) [4-7]. При цьому у осіб з atopічною схильністю первинний контакт з причинно-значущим алергеном супроводжується активацією Т-хелперів 2-го типу і продукцією інтерлейкінів 4 (ІЛ-4), 10 (ІЛ-10), 13 (ІЛ-13). В результаті цього відбувається переключення вектора імунних реакцій в бік переважання

гуморальної відповіді з продукцією В-лімфоцитами алерген-специфічних IgE-антитіл. Причинно-значущими факторами при цьому можуть бути різноманітні алергени – пилок рослин, спори грибів, частинки комах, епідерміс тварин, таргани, кліщі домашнього пилу і ін. Велике значення у дітей має також спадкова схильність до atopії, що сприяє підвищенню ризику сенсibilізації до даних алергенів. Утворені IgE в подальшому фіксуються на опасистих клітинах, зв'язуючись з ними через Fc-рецептори. Завдяки цьому опасисті клітини залишаються IgE-сенсibilізованими на тривалий проміжок часу. Тому при повторному потраплянні в організм причинно-значущий алерген одразу ж зв'язується зі специфічними IgE, фіксованими на опасистих клітинах. В результаті цієї взаємодії відбувається дегрануляція опасистих клітин з виділенням гістаміну, протеаз, тромбоксану, простагландину D2, прозапальних цитокінів, а також лейкотрієнів.

Існує два класи лейкотрієнів (LT): LTB<sub>4</sub>, який є переносником гідроксильної групи, і широка категорія цистеїніл-лейкотрієнів (CysLT) – LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>, які мають властивість переносити амінокислотні групи. Взагалі лейкотрієни – похідні арахідонової кислоти, що утворюються в результаті впливу на неї ферменту 5-ліпоксигенази, є ліпідними медіаторами або біоактивними ліпідами, біологічні ефекти яких забезпечуються через зв'язування з рецепторами цистеїнілових лейкотрієнів. CysLT-рецептори типу 1 (CysLT1) у людини знаходяться в клітинах дихальних шляхів, в тому числі – в клітинах гладких м'язів та в макрофагах респіраторного тракту, а також в інших прозапальних клітинах, включаючи еозинофіли та певні стовбурові клітини червоного кісткового мозку.

Доказано, що лейкотрієни відіграють важливу роль в патогенезі різних запальних і алергічних захворювань, таких, як ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, алергічний риніт та бронхіальна астма. Лейкотрієн-опосередковані ефекти при бронхіальній астмі включають набряк дихальних шляхів, скорочення гладкої мускулатури, проліферацію міофібробластів, субепітеліальне депонування колагену, що призводить до бро-

нхообструкції. Вплив лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LTD<sub>4</sub> через CysLT-рецептори при алергічному риніті зумовлює підвищення проникності судин слизової оболонки порожнини носа, наростання набряку, посилення секреції слизу і ослаблення мукоциліарного кліренсу назального епітелію [24]. Активність алергічної реакції при цьому доповнюється залученням до осередку ураження еозинофілів, базофілів, нейтрофілів, які також продукують цитотоксичні медіатори і цитокіни, а також гістамінопосередкованими впливами [4-7]. Вказані процеси в слизовій оболонці порожнини носа проявляються назальними симптомами АР, якими є закладеність носа внаслідок набряку слизової оболонки, блідість останньої, рясні слизові виділення, свербіж, чхання. Також розрізняють неназальні симптоми (свербіж очей, сльозотечу, почервоніння очей, свербіж піднебіння, вух) [1, 2, 5-7].

Прийнято розрізняти інтермітуючий (симптоми турбують <4 днів на тиждень або <4 тижнів на рік), персистуючий (>4 днів на тиждень або >4 тижнів на рік) і епізодичний АР (симптоми виникають після контакту з алергеном, який не є звичним для середовища проживання пацієнта і його елімінація дозволяє швидко купувати клінічні прояви алергічного риніту) [26]. В тих випадках, коли епізоди клінічної маніфестації мають закономірну періодичність і зумовлені періодом цвітіння певних рослин, говорять про сезонний (інтермітуючий) АР. Розвиток захворювання при цьому зумовлений сенсibilізацією до одного чи кількох пилкових алергенів (пилок амброзії, полину, тимофіївки, вільхи, берези, осики, клену і багатьох інших рослин). При цілорічному (персистуючому) АР характерна відсутність чіткої сезонності загострень, а в ряді випадків – наявність постійних клінічних проявів захворювання. Алергічне запалення слизової оболонки носа при цій формі АР, як правило, зумовлене сенсibilізацією до побутових алергенів (кліщі-дерматофіти та інші алергени домашнього пилу), з якими людина постійно контактує.

Ступінь тяжкості АР може бути класифікованим як легкий і важкий. При легкому перебігу алергічного риніту якість життя у пацієнтів не знижується, а саме:

зберігається нормальний сон, нормальна щоденна активність, збережена можливість занять у школі і спортом, відсутні гнітючі симптоми захворювання. При важкому перебігу алергічного риніту відмічається, принаймні, одна з наступних ознак захворювання: порушений сон, порушена щоденна активність, навчання в школі, неможливість занять спортом, відмічаються гнітючі симптоми захворювання, що погіршують якість життя хворого. Таким чином, ступінь важкості алергічного риніту визначається вираженістю клінічних симптомів, мірою зниження фізичної активності, порушеннями сну і щоденної діяльності.

Деталізація причин АР базується на аналізі даних анамнезу, а також результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстеження. Лікар виставляє клінічний діагноз АР, якщо анамнез і фізикальне обстеження вказують на алергічну природу захворювання і спостерігається  $\geq 1$  з перерахованих симптомів: закладеність носа, нежить, свербіж в порожнині носа, приступи чхання. Об'єктивні ознаки, що вказують на алергічну природу захворювання, включають ринорею з прозорими виділеннями, набряк нижніх і середніх носових раковин, які мають блідо-рожевий або синюшно-сірий відтінок. Рідше зустрічаються так звані плями Воячека (бліді плями на рожевому фоні носових раковин). Також характерними є почервоніння очей і слъозотеча.

Серед лабораторних методів діагностики виділяють специфічні і неспецифічні. До неспецифічних відносять підрахунок кількості еозинофілів в периферичній крові, визначення концентрації загального IgE і цитологічні дослідження виділень з порожнини носа. Специфічними маркерами алергічного захворювання є позитивні алергопроби (шкірне тестування, специфічні IgE і проби з провокацією *in vivo*).

Найбільш оптимальним напрямком в терапії і профілактиці АР є виявлення причинно-значущого алергена і уникнення його впливу на організм, так як важкість алергічного захворювання і динаміка його розвитку напряму пов'язані з концентрацією алергену в оточуючому середовищі. Загальні заходи з екологічного контролю зводяться

до уникнення контакту з тваринами, очищення повітря, застосування акарицидів, використання чохлів на матраци, а також гігієнічні процедури, що передбачають промивання порожнини носа слабосольовими розчинами. Елімінація алергенів зменшує вираженість проявів алергічного риніту і потребу в медикаментозному лікуванні. Але, на жаль, повністю виключити контакт з алергенами не завжди можливо, тому стає необхідним вибір раціональної медикаментозної терапії, направленої на купування гострих проявів алергічного риніту і попередження наступних загострень. А при уточненні етіології АР, тобто виявленні сенсibiliзації до окремих алергенів і відсутності ефекту від проведеного базисного лікування, показана алергенспецифічна імунотерапія.

Як згадувалося вище, симптоми алергічного риніту зумовлені впливом біологічно активних речовин, насамперед гістаміну, лейкотрієнів, простагландину, які виділяються з опасистих клітин внаслідок IgE-залежних механізмів їх дегрануляції. Тому одним з напрямків в лікуванні АР є застосування блокаторів H1-рецепторів гістаміну. Згідно рекомендацій Американської академії отоларингології, хірургії голови і шиї (AAO-HNS, 2015 р.) антигістамінні препарати є засобами першої лінії в лікуванні АР. Вони поділяються на пероральні з системною дією і місцеві (топічні антигістамінні препарати).

Прийом блокаторів H1-рецепторів першого покоління (дифенгідрамін, мебгідролін, хлоропірамін) обмежений їх седативним і антихолінергічним ефектами. Тому рекомендовано застосовувати антигістамінні препарати 2-3-го поколінь, які практично не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і не призводять до клінічно значущої седації. Прийом таких препаратів, а у випадку цілорічного АР він може бути достатньо тривалим, дозволяє пацієнту безпечно виконувати роботу, що потребує підвищеної концентрації уваги, наприклад, керувати транспортними засобами або потенційно небезпечними механізмами. Антигістамінні засоби вважаються достатньо дієвими при симптоматичній терапії АР, перевагами яких є економічність, пероральний прийом і

вплив на очні симптоми алергії. Встановлено, що антигістамінні препарати останніх генерацій не тільки блокують H1-рецептори, але й пригнічують секрецію прозапальних медіаторів, а також гальмують активність еозинофілів. В результаті цього досягається ефект «стримування» алергічного запалення. Це дозволяє використовувати сучасні антигістамінні засоби як для зупинки гострих проявів АР, так і з профілактичною метою, знижуючи ризик розвитку рецидивів в подальшому. Вони ефективно зменшують симптоми чхання, свербіж в порожнині носа і ринорею, проте в меншій мірі впливають на закладеність носа.

Останніми роками все більше уваги приділяється засобам, які діють на «лейкотрієновий ланцюг» розвитку алергічних реакцій. Вважається, що закладеність носа викликається в основному лейкотрієнами. Враховуючи доказану роль в патогенезі АР лейкотрієн-опосередкованих реакцій, в клінічній практиці все частіше стали застосовуватися блокатори лейкотрієнових рецепторів. Одним з представників цієї групи ліків, зареєстрованим на ринку України, є монтелукаст. Результати деяких закордонних досліджень підтвердили, що комбінація монтелукаста з антигістамінними засобами в лікуванні сезонного алергічного риніту добре переноситься і є більш ефективною, ніж монотерапія препаратом другого типу [19-23]. Монтелукаст блокує цистеїніл-лейкотрієнові рецептори дихальних шляхів, що було підтверджено його здатністю перешкоджати розвитку бронхоконстрикції у хворих на бронхіальну астму, тому цей препарат особливо показаний у хворих, в яких АР поєднується з бронхіальною астмою [26].

При алергічному риніті тяжкого перебігу, симптоми якого знижують якість життя хворого, фахівці ААО HNS рекомендують застосування топічних кортикостероїдів (КС). Препарати даної групи чинять потужну протизапальну дію, впливаючи на різні ланки алергічного процесу. Топічні кортикостероїди мають виражений вплив як на ранню, так і на пізню стадію алергічної відповіді. Вони пригнічують синтез і виділення гістаміну, інтерлейкінів (IL1, IL4, IL5, IL6, IL8), гама-інтерферону і фактору некрозу пухлини клітинами-мішенями першого

і другого порядку. Виражений протизапальний і протиалергічний ефект КС забезпечується ще й гальмуванням міграції макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів, еозинофілів, базофілів в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Це зменшує процеси запальної ексудації, інфільтрації і грануляції, що клінічно проявляється зменшенням закладеності носа, ринореї, свербіжу і чхання. Також в клінічних умовах доведено значне зменшення «очних» симптомів при АР на фоні застосування місцевих назальних кортикостероїдів [10, 11, 12].

В останні роки розробка нових інтраназальних КС була направлена на створення ефективних препаратів з високою протизапальною активністю, низьким рівнем системної адсорбції, високим профілем безпеки і швидким розвитком клінічного ефекту. Результатом цієї роботи стала поява на фармацевтичному ринку сучасного назального кортикостероїду мометазону фууроату. Тропність мометазону до глюкокортикостероїдних рецепторів в декілька разів вища, ніж у інших назальних стероїдів. Найбільш висока серед інтраназальних КС кінцева в'язкість мометазону забезпечує тривале знаходження лікарської речовини в патологічному осередку (не стікає по задній стінці глотки і не витікає з порожнини носа), в зв'язку з чим прийом засобу 1 раз на добу дозволяє контролювати всі симптоми АР протягом 24 годин. При цьому частота місцевих побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату, співставна з плацебо. Після 12-місячного лікування даним препаратом, за даними літератури, не виникало ознак атрофії слизової оболонки, більш того, мометазону фууроат сприяв нормалізації гістологічної картини при дослідженні біоптатів слизової оболонки порожнини носа. Високий рівень системної безпеки мометазону фууроату (відсутність впливу на ріст дітей, систему гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та ін.) зумовлений його мінімальною біодоступністю при інтраназальному введенні (0,1%), найбільш низькою в групі інтраназальних КС, що є дуже важливою ознакою препарату, особливо при призначенні дітям, підліткам, жінкам в менопаузі і особам похилого віку [13, 14]. На сьогодні мометазону фууроат є лідером в порівнянні "безпеки – ефективності" серед інтрана-

зальних КС. Крім того, перевагою мометазону фуurato перед іншими КС є його доведена ефективність при лікуванні ускладнень алергічного риніту: гострого і хронічного риносинуситу, в тому числі поліпозного, аденоїдиту, ексудативного середнього отиту. Проте загалом топічні кортикостероїди мають дещо відстрочений початок лікувального впливу.

Так як в момент звернення хворого за медичною допомогою мають місце різко виражені симптоми алергічного риніту, що передусім супроводжуються порушенням носового дихання, перед лікарем постає завдання якомога швидшого полегшення стану пацієнта. З метою прискорення настання клінічного ефекту в комбінації з топічними кортикостероїдами (мометазону фуurato) застосовуються топічні антигістамінні засоби у вигляді назального спрею, а саме азеластин [8]. Азеластин є вибіркоким блокатором H<sub>1</sub>-рецептора гістаміну, він забезпечує антигістамінну і мембраностабілізуючу дію. Азеластин знижує проникність капілярів і ексудацію, стабілізує мембрани опасистих клітин і попереджує вивільнення з них біологічно активних речовин (гістамін, серотонін, лейкотрієни, тромбоцит-активуючий фактор і ін.), які сприяють розвитку ранньої та пізньої стадії алергічних реакцій і запалення. Даний препарат практично не всмоктується слизовою оболонкою носа, через це не має системного впливу і не викликає тахіфілаксії. Перевагою азеластину є швидке настання дії, - вже протягом перших годин після інтраназального введення він починає зменшувати свербіж, чхання і ринорею, а лікувальний вплив триває до 12 годин [15, 16].

У випадку вираженої закладеності носа на початку лікування засобами першої лінії при очікуванні їх ефекту, у пацієнтів з АР можна застосовувати коротким терміном назальні деконгестанти. Комбінація місцевих антигістамінних засобів і назальних деконгестантів використовується для компенсації головного недоліку антигістамінних засобів – слабого впливу на закладеність носа.

Слід відзначити, що в останні роки спостерігається зростання кількості хворих з тяжким перебігом АР з поліалергією, з різноманітними ускладненнями, в яких

застосування окремих протиалергічних засобів є малоефективним. Нерідко визначення причинного алергену і проведення алергенспецифічної імунотерапії викликає труднощі, в тому числі й організаційного характеру. Це зумовлює призначення пацієнтам декількох протиалергічних засобів як місцевого, так і загального впливу. Тому головним напрямком сучасної фармакотерапії АР, а саме важких його форм, є застосування комбінованих засобів, які містять ефективні і безпечні протиалергічні речовини і діють на різні ланки патологічного процесу.

Саме до таких лікарських засобів належать «Гленспрей з азеластином» та «Гленцет Едванс», що випускаються компанією «Гленмарк».

«Гленспрей з азеластином» – це комбінований топічний протиалергічний засіб, який в одній дозі назального спрею містить фіксований вміст мометазону фуurato – 50 мкг і азеластину гідрохлориду – 140 мкг. Переваги «Гленспрею з аз еластином» виходять з точки зору переваг компонентів, які входять до його складу: мометазону фуurato – перед іншими назальними кортикостероїдами і азеластину гідрохлориду – перед іншими топічними антигістамінними засобами. Безсумнівною перевагою «Гленспрею з аз еластином» є схильність пацієнта до лікування одним комбінованим лікарським засобом замість кількох застосовуваних окремо. Згідно Резолюції ради експертів з питань алергічного риніту 2016 р. «Гленспрей з аз еластином» рекомендований для застосування в якості стартової топічної терапії при важких загостреннях сезонного алергічного риніту (САР), а також для посилення базисної терапії у випадку недостатнього контролю симптомів АР.

«Гленцет Едванс» містить фіксовану комбінацію двох діючих речовин – левоцетиризину гідрохлорид – 5 мг і монтелукасту натрію, еквівалентно 10 мг в одній таблетці. Тому йому притаманні механізми дії кожної активної речовини, які впливають на гістаміновий і лейкотрієновий ланцюг алергічного процесу. Левоцетиризин є активним R-енантіомером цетиризину – антигістамінного засобу 2-го покоління, тому

його відносять до 3-го покоління антигістамінних засобів. Основні ефекти левоцетиризину опосередковані селективним інгібуванням H1-рецепторів, при цьому його афінність до H1-рецепторів в 2 рази вище, ніж у цетиризину. Монтелукаст – блокатор лейкотрієнових рецепторів, він є активною при пероральному прийомі сполукою, яка зв'язується з високим ступенем афінності та селективності з CysLT1-рецепторами дихальних шляхів. Ця речовина практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не накопичується в інших органах і тканинах. Блокування лейкотрієнових рецепторів монтелукастом попереджає реалізацію лейкотрієнопосередкованих реакцій, які є основною причиною виникнення і підтримки закладеності носа [17, 18]. Таким чином, застосування комбінованого протиалергічного препарату «Гленцет Едванс» покликане більш ефективно усувати закладеність носа, поряд з усуненням гістамінопосередкованих впливів, якими є свербіж, чхання, ринорея.

Селективність левоцетиризину і монтелукасту, які входять до складу препарату «Гленцет Едванс», дозволяє мінімізувати ризик виникнення побічних ефектів та ускладнень і значно підвищує профіль безпеки даного комбінованого лікарського засобу.

Виходячи з чисельних клінічних спостережень, можемо стверджувати, що виникненню і більш тривалому перебігу запального процесу в слизовій оболонці порожнини носа при алергічному риніті сприяють анатомічні особливості порожнини носа і навколоносових пазух, підвищена проникність судинної стінки, розвинута кавернозна тканина носових раковин, викривлення переділки носа різного ступеню у більш ніж 80 % хворих. Саме значні викривлення переділки носа в хрящовій і кістковій частинах, а також значна ринорея перешкоджають оптимальному розподілу топічних препаратів в порожнині носа і є основною причиною недостатньої ефективності назальних кортикостероїдів в лікуванні АР. В таких випадках, згідно Резолюції ради експертів з питань алергічного риніту 2016 р., показана пероральна системна терапія з використанням комбінації монтелукасту 10 мг і лево-

цетиризину 5 мг, що входять до складу препарату «Гленцет Едванс».

### **Матеріали і методи дослідження**

В даному дослідженні ми приводимо результати лікування хворих на сезонний АР (САР) з використанням перорального комбінованого протиалергічного препарату «Гленцет Едванс». Сезонний алергічний риніт визначали як «інтермітуючий», згідно рекомендацій по АР, коли симптоми турбують пацієнта <4 тижні на рік.

Обстежувалися 2 групи пацієнтів по 40 осіб у кожній з легким та середнім ступенем важкості САР віком від 18 до 65 років (табл. 1). Середній вік пацієнтів основної групи складав 33,6 років, контрольної – 34,8 років. Тривалість захворювання становила від 2 до 39 років, в середньому в основній групі – 14,5 років, в контрольній – 12,3 роки.

Критеріями виключення були: куріння, бронхіальна астма, інфекції дихальних шляхів протягом останніх 6 тижнів, вагітність, годування груддю, важкі захворювання, значні викривлення переділки носа, назальні поліпи, гострий або хронічний риносинусит або інші захворювання, що впливають на носове дихання, прийом антигістамінних препаратів, кортикостероїдів, як місцевих, так і загальних протягом 2 міс. перед початком дослідження.

Отоларингологічне обстеження за допомогою оптичного методу проводилося для вивчення морфологічних змін носової порожнини як перед початком лікування, так і в його процесі. Використовувалися неспецифічні і специфічні методи лабораторної діагностики, включаючи визначення кількості еозинофілів в периферичній крові, концентрації загального IgE і цитологічні дослідження виділень з порожнини носа, алергопроби (шкірне тестування, специфічні IgE).

Пацієнти основної групи отримували перорально «Гленцет Едванс» в дозі 1 таблетка на добу перед сном. Пацієнти контрольної групи лікувалися топічними назальними кортикостероїдами (флутиказон, мометазон) згідно інструкції виробника без застосування системної антиалергічної терапії. Інші протиалергічні засоби в ході дослідження не використовувались.

Таблиця 1

## Загальна характеристика обстежуваних хворих

Показники	Група «Гленцет Едванс» (n=40)	Група топічних кортикостероїдів (n= 40)
Чоловіки / Жінки	18/22	14/26
Вік, роки	33,6	34,8
Тривалість захворювання, роки	14,5 (2-39)	12,3 (2-35)

**Оцінка ефективності**

Реєструвалися дані оцінки вираженості індивідуальних назальних і очних симптомів в денний час. Результати оцінки симптомів записували для кожного пацієнта до лікування (базова оцінка), а також через 7 днів (2-й візит), потім через 2 тижні лікування (3-й візит). Вираженість симптомів оцінювалася за 4-бальною шкалою TNSS: 0 – відсутність симптомів, 1 – легкі прояви (симптоми є, але не дратують), 2 – помірні (симптоми є і дратують), 3 – важкі прояви симптомів (симптоми заважають або не дозволяють займатися щоденними справами). Оцінку назальних симптомів проводили на основі детально відібраних даних за 4 індивідуальними симптомами (закладеність носа, ринорея, назальний свербіж і чхання). Сума оцінок 4 індивідуальних симптомів визначалася в якості

загальної оцінки назальних симптомів в денний час. Максимальне значення загальної оцінки назальних симптомів складало 12 балів. Загальний показник вираженості назальних симптомів CAP за шкалою TNSS був вибраний як первинна кінцева точка. Оцінка очних симптомів в денний час проводилася за такими ознаками, як свербіж ділянки очей, почервоніння, сльозотеча і припухання повік. Визначалася сума оцінок 4 індивідуальних симптомів.

**Результати дослідження**

Загальна оцінка вираженості назальних симптомів у хворих на CAP в денний час представлена в табл. 2. Початковий рівень показника TNSS в групі «Гленцет Едванс» складав  $10,24 \pm 1,18$ ; в групі топічних кортикостероїдів –  $10,13 \pm 1,28$  ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

## Оцінка симптомів CAP до початку і в процесі лікування

Оцінка симптомів в групах досліджень	Група «Гленцет Едванс»				Група топічних кортикостероїдів			
	симптоми							
	чхання	ринорея	свербіж	закладеність носа	чхання	ринорея	свербіж	закладеність носа
Оцінка назальних симптомів								
до лікування	2,44±0,41	2,65±0,23	2,4±0,33	2,75±0,22	2,52±0,59	2,59±0,21	2,41±0,52	2,61±0,34
7-й день	1,09±0,13	1,32±0,35	1,04±0,27	1,06±0,12	1,11±0,25	1,23±0,15	1,06±0,24	1,55±0,33
14-й день	0,19±0,09	0,29±0,06	0,19±0,08	0,28±0,16	0,11±0,07	0,21±0,11	0,1±0,05	0,76±0,18
Загальна оцінка назальних симптомів в денний час								
до лікування	10,24±1,18				10,13±1,28			
7-й день	4,61±1,68				4,95±1,59			
14-й день	0,95±1,05				1,18±0,94			
Оцінка очних симптомів в денний час								
до лікування	6,96±0,93				6,81±1,12			
7-й день	3,38±0,68				4,61±0,56			
14-й день	0,34±0,18				0,87±0,21			

Зниження вираженості симптомів САР порівняно з рівнем до початку лікування спостерігалось на 2-му і 3-му візиті як в основній, так і в контрольній групах. При цьому до 2-го візиту зниження суми балів за шкалою TNSS було більш вираженим в порівнянні з динамікою симптомів між 2-м і 3-м візитами. Зниження сумарного балу носових симптомів через 7 днів лікування за шкалою TNSS складало: в групі пацієнтів, що отримували «Гленцет Едванс» – на  $5,63 \pm 0,17$  (54,0%), в контрольній групі – на  $5,18 \pm 0,19$  балів (51,1%). Через 14 днів лікування спостерігалось зниження загального показника носових симптомів сезонного алергічного риніту в групі «Гленцет Едванс» до  $0,95 \pm 1,05$  (на 9,29 бала або на 90,7%), в контрольній групі – до  $1,18 \pm 0,94$  (на 8,95 бала або на 88,35%) (рис. 1). Згідно з результатами порівняння початкових даних шкали TNSS з даними спостереження на 7-й і 14-й дні за критерієм Вілкоксона, в обох групах виявлена статистично значуща різниця за сумою балів носових симптомів ( $p < 0,05$ ) між початковим і 2-м, початковим і 3-м візитами.

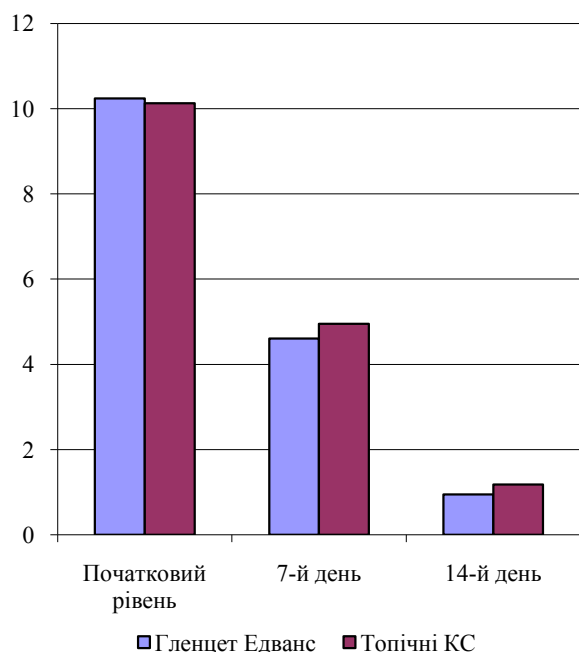


Рис. 1. Середні значення загальної оцінки носових симптомів САР до і після лікування препаратом «Гленцет Едванс» і в контрольній групі.

При оцінці окремих назальних симптомів САР (табл. 2, рис. 2), встановлено дос-

товірне зниження кожного з показників (чхання, ринорея, свербіж, закладеність) до кінця лікування порівняно з початковим рівнем у хворих, що отримували комбінований протиалергічний препарат «Гленцет Едванс» ( $p < 0,05$ ). При цьому кінцевий рівень таких симптомів, як чхання, ринорея, свербіж у хворих основної і контрольної груп на 14-й день спостереження не мав достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Зокрема, показник ринореї у хворих групи «Гленцет Едванс» знизився на  $2,36 \pm 0,19$  бали (на 89,0%), в групі КС – на  $2,38 \pm 0,17$  (на 90,2%), ( $p > 0,05$ ). Проте, за показником зниження назальної обструкції хворі, що отримували препарат «Гленцет Едванс», дещо випереджали пацієнтів контрольної групи. На 7-й день спостереження показник закладеності носа в основній групі складав  $1,06 \pm 0,12$ , в контрольній –  $1,55 \pm 0,33$ . Після 2-х тижнів лікування протиалергічним препаратом «Гленцет Едванс» відзначалось значне зниження показника закладеності носа – до  $0,28 \pm 0,16$  (на  $2,47 \pm 0,19$  бали або на 89,8%), в групі топічних кортикостероїдів – до  $0,76 \pm 0,18$  (на  $1,85 \pm 0,15$  бали або на 70,8%).

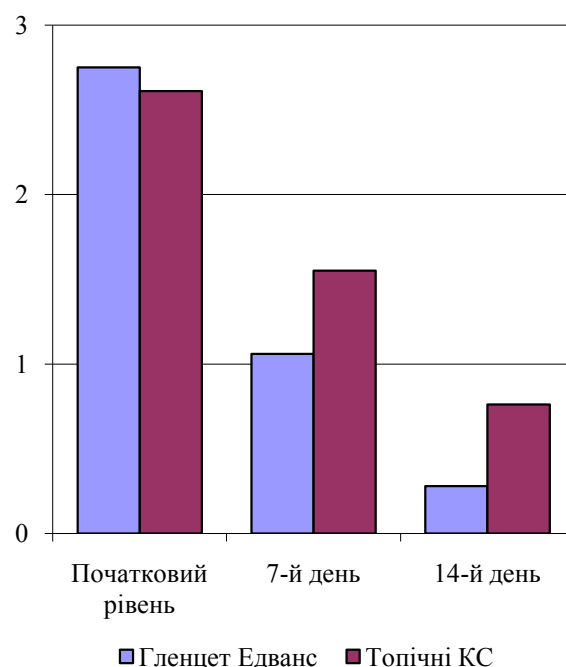


Рис. 2. Середні значення закладеності носа у хворих на САР до і після лікування препаратом «Гленцет Едванс» і в контрольній групі.

Порівняно з початковим рівнем, застосування препарату «Гленцет Едванс»



значно покращувало оцінку очних симптомів в денний час ( $p < 0,001$ ). Спостерігалось зниження вираженості очних симптомів до 14-го дня на  $6,62 \pm 0,15$  бали (95,1%), в контрольній групі – на  $5,94 \pm 0,13$  бали (87,2%).

Загалом «Гленцет Едванс» був ефективний у всіх обстежуваних хворих на сезонний алергічний риніт основної групи. При цьому загальна оцінка ефективності лікування, зроблена лікарем і хворими, повністю співпадала. Відзначалась добра переносимість препарату, лише у 2 хворих спостерігалась транзиторна сухість слизової оболонки порожнини носа, яка не потребувала відміни препарату. У хворих контрольної групи, які застосовували топічні КС, в 4 випадках відмічалися прожилки крові в носових виділеннях, у 5 – відчуття сухості і подразнення в порожнині носа.

### **Обговорення результатів**

Головною ознакою алергічного риніту є порушення носового дихання, що формулюється як закладеність носа. Назальну обструкцію викликають багато факторів, серед них розширення судин, набряк слизової оболонки порожнини носа, інфільтрація в слизову оболонку запальних клітин, а також ринорея. На назальну обструкцію впливають як рання, так і пізня фази алергічної реакції. В ранній фазі алергічного процесу переважають симптоми гістамінового впливу – це свербіж, чхання, а також ринорея внаслідок стимуляції кровоносних судин і посилення роботи слизових залоз.

Закладеність носа при АР виникає і підтримується в основному лейкотрієнами [27]. На ранній стадії алергічної реакції лейкотрієни виробляються передусім опасистими клітинами, на пізній стадії – також базофілами, еозинофілами, нейтрофілами. Вважається, що механізм лейкотрієнопосередкованої назальної обструкції зумовлений розширенням судин слизової оболонки, підвищенням їх проникності, зростанням ексудації плазми і інфільтрації клітинними елементами, зокрема, збільшується кількість еозинофілів у власній пластинці слизової оболонки дихальних шляхів, що поряд із накопиченням плазматичних білків призводить до тривалого запалення в слизовій

оболонці, зокрема порожнини носа. Лейкотрієни також збільшують ринорею за рахунок посилення секреції слизової оболонки, сприяють утворенню густого слизистого секрету, також знижується рухливість війок епітелію і погіршується мукоциліарний кліренс [24, 27].

Кортикостероїдні препарати не забезпечують повного припинення синтезу лейкотрієнів, тому для ефективного впливу на всі ланки алергічного запального процесу необхідно застосовувати блокатори лейкотрієнових рецепторів [25].

На такі симптоми АР, як чхання і свербіж, мають вплив в основному антигістамінні засоби, на симптоми назальної обструкції вони впливають слабо. Застосування комбінованого препарату «Гленцет Едванс» в лікуванні хворих на сезонний АР показало значну ефективність за впливом як на симптоми чхання і ринореї, так і на закладеність носа, що зумовлено, на нашу думку, впливом антагоністу лейкотрієнових рецепторів – монтелукасту, що входить до складу даного лікарського засобу. Відзначено більш значущий клінічний ефект комбінованого протиалергічного препарату «Гленцет Едванс» стосовно лейкотрієнопосередкованого симптому алергічного риніту, яким є назальна обструкція.

Недостатня ефективність антигістамінних засобів в лікуванні АР зумовлена передусім незначним впливом на закладеність носа. Саме цей чинник спонукає лікаря до призначення топічних кортикостероїдів. «Гленцет Едванс», який містить високоселективні лікарські речовини (антигістамінний засіб – левоцетиризин і блокатор лейкотрієнових рецепторів – монтелукаст), ефективно позбавляє хворого всіх симптомів сезонного АР, включаючи назальну обструкцію, тому дає можливість в ряді випадків уникнути застосування топічних кортикостероїдів. Крім того, обґрунтованим є призначення комбінованого протиалергічного препарату «Гленцет Едванс» у хворих зі значним викривленням переділочки носа, що перешкоджає оптимальному розподілу топічних назальних лікарських засобів, а також при значній ринореї, що знижує ефективність місцевого лікування сезонного алергічного риніту кортикостероїдами.

На основі власних спостережень вважаємо, що висока результативність препарату «Гленцет Едванс» дає змогу призначати його хворим з сезонним АР легкого і середнього ступеню важкості у вигляді монотерапії. Це, в свою чергу, збільшує комплаєнтність і прихильність хворого до лікування. У випадку важких форм САР, а також при супутній бронхіальній астмі, згідно рекомендацій Ради експертів з питань алергічного риніту, терапію пероральним системним протиалергічним препаратом «Гленцет Едванс» можна підсилювати комбінованим назальним лікарським засобом «Гленспрей з азеластином», який містить фіксовану кількість мометазону фуорату і азелас-

тину гідрохлориду в кожній дозі спрею. Це забезпечує пришвидшення ефекту від стартової патогенетичної терапії, покращує якість життя пацієнтів і збільшує погоджаність щодо подальшого лікування.

Таким чином, підтверджено високу ефективність і безпечність перорального комбінованого протиалергічного препарату «Гленцет Едванс» у хворих на сезонний алергічний риніт, що дозволяє рекомендувати його до широкого застосування як при лікуванні алергічного риніту, так і алергічноасоційованих запальних захворювань порожнини носа і біляносових пазух, частота яких останнім часом невпинно зростає.

### Література

1. Баранов А.А. Алергический ринит / Клини. рекомендации. Педиатрия. М.: Геотар-Медиа, 2005. С. 1-16.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская алергология. М.: Геотар-Медиа, 2006. – 324 с.
3. Гаращенко Т.И. Алергические риниты: проблемы медикаментозного лечения // Consilium medicum. – 2000. – Экстра выпуск. – С. 12-13.
4. Гаращенко Т.И. Алергический ринит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. Методические рекомендации. ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Санкт-Петербург, 2006.
5. Гуцин И.С. Алергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармакус Принт, 1998. – 252 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 604 с.
7. Льерль М. Алергические заболевания носа и уха. В кн.: Клиническая иммунология и алергология. Г. Лорор, Т.Фишер, Д.Адельман. (ред.). Пер. с англ. – М.: Практика, 2000.
8. Пухлик С.М. Анализ эффективности и безопасности применения препарата мометазона фуорат/азеластина интраназальный спрей у больных алергическим ринитом / Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2016. – № 3. – С. 84-91.
9. Berger W.S., Schonfeld J.E., Viejo C.A. Treatment of pediatric patients with azelastine nasal spray // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2001. – Vol. 86 (№1). – P. 112.
10. Bielory L., Friedlaender M.H. Allergic conjunctivitis // Immunol. Allergy Clin North Am. – 2008. – Vol. 28(1). – P.43-58.
11. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 1021-1031.
12. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Workshop Expert Panel. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – S. 150.
13. Brannan M.D., Seiberling V., Cutler D.L. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone fuoroate // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1997. – Vol. 97. – P. 198.
14. 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.
15. Chen S.T., Lu K. H., Sun H. L. et al. Randomized placebocontrolled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 17. – P. 49-54.
16. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 HEP3OS // Rhinology. – 2012. – Vol. 50 (23). – P. 1-299.
17. Finiman S.M. Clinical experience with azelastine nasal spray in children: Physician survey of case reports // Pediatric asthma, allergy and Immunology. – 2001. – Vol. 15(№1). – P. 49-54.
18. Higashi N., Taniguchi M., Mita H. et al. Nasal blockage and urinary leukotriene E4 concentration in patients with seasonal allergic rhinitis // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 476-480.
19. Kurowski M., Kuna P., Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 280-288.
20. Meltzer E.O., Malmstrom K., Lu S. et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo controlled clinical trial // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 917-922.
21. Nayak A.S., Philip G., Lu S. et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the fall // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2002. – Vol. 88. – P. 592-600.
22. Patel P., Philip G., Yang W. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treat-

ing perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 551-557.

23. Philip G., Malmstrom K., Hampel F.C. et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – Vol. 32. – P. 1020-1028.
24. Pullerits T., Praks L., Ristioja V. et al. Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 949-955.
25. Therattil J., Cyavarría V., Cosachov J. et al. The effect of mometasone furoate on early and late phase in-

flammation in patients with seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1997. – Vol. 78. – P. 129.

26. Van Adelsberg J., Philip G., LaForce C.F. et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 214-222.
27. 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. – Vol. 16(3): CD006286.

## References

1. Baranov AA. Allergic Rhinitis [Clinical recommendations]. Moscow; 2005; 1-16. Russian.
2. Baranov AA, Balabolkin AA. Pediatric Allergology. Moscow; 2006. 324p. Russian.
3. Garashchenko TI. Allergic Rhinitis: Problems of medical treatments. *Consilium medicum.* 2000; 12-13. Russian.
4. Garashchenko TI. Allergic Rhinitis – Etiology, pathogenesis, pharmacotherapy. Clinical recommendations. Saint-Petersburg; 2006. Russian.
5. Gushchin IS. Allergic Inflammation and its Pharmacology contol. Moscow; 1998; 252p. Russian.
6. Drannic GN. Clinical Immunology and Allergology. Moscow; 2003. 604p. Russian.
7. Lierl M, Fisher T, Adelman D. Clinical Immunology and Allergology. Moscow; 2000. Russian.
8. Pukhlyk S.M. Analysis of efficiency and tolerability of mometasone furoate / azelastine nasal spray in patients with allergic rhinitis. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob.* 2016;(3):84-91. Russian.
9. Berger WS, Schonfeld JE, Viejo CA. Treatment of pediatric patients with azelastine nasal spray. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(1):112.
10. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(1):43-58.
11. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:1021-31.
12. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Workshop Expert Panel. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:150.
13. Brannan M.D., Seiberling V., Cutler D.L. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;97:198.
14. 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;70(4):639-645.
15. Chen S.T., Lu K. H., Sun H. L. et al. Randomized placebocontrolled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006;17:49-54.
16. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 HEP3OS. *Rhinology.* 2012; 50(23):1-299.
17. Finiman SM. Clinical experience with azelastine nasal spray in children: Physician survey of case reports. *Pediatric asthma, allergy and Immunology.* 2001;15(1):49-54.
18. Higashi N, Taniguchi M, Mita H. et al. Nasal blockage and urinary leukotriene E4 concentration in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2003;58:476-80.
19. Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy.* 2004;59:280-88.
20. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:917-22.
21. Nayak AS, Philip G, Lu S et al. Efficiency and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the fall. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:592-600.
22. Patel P, Philip G, Yang W et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:551-7.
23. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy.* 2002; 32:1020-28.
24. Pullerits T, Praks L, Ristioja V et al. Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;109:949-55.
25. Therattil J, Cyavarría V, Cosachov J et al. The effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78:129.
26. Van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:214-22.
27. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, César JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. №16(3):CD006286.

Надійшла до редакції 23.11.16.