

# Возможности комбинированных назальных препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей подросткового возраста

**Е.П. Карпова**, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

**Д.А. Тулупов**✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

Представлен обзор современных взглядов на проблему аллергического ринита (АР) у детей. Освещены современные данные об эпидемиологии АР и основных коморбидных состояниях. Было отмечено, что на подростковый возраст приходится пик заболеваемости АР. Несмотря на схожие клинические проявления АР у детей подросткового возраста, необходимо учитывать, что пациенты данной возрастной группы представляют собой уникальную популяцию с потребностями и восприятием проблем, отличными от таковых у взрослых и детей младшего возраста. Ментальное восприятие симптомов заболевания чаще более выражено у подростков, чем у иных возрастных групп. Это проявляется большим отрицательным влиянием как на режим сна и отдыха, так и на учебную активность и результаты экзаменов. Работа врача с пациентами данной возрастной группы требует максимально рационализированного подхода.

На основании данных последних согласительных документов оценена роль антигистаминных препаратов I и II поколений и интраназальных глюкокортикостероидов. Более подробно оценены возможности симптоматической терапии среднетяжелого и тяжелого течения АР с помощью назальных спреев на основе фиксированной комбинации интраназальных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Рассмотрены имеющиеся данные клинических исследований применения назального спрея на основе фиксированной комбинации мометазона фууроата и олопатадина. На основе изложенного материала сделано заключение, что назальный спрей фиксированной комбинации мометазона фууроата и олопатадина является эффективным средством стартовой терапии среднетяжелого и тяжелого течения сезонного и круглогодичного АР у детей старше 12 лет. Подобные комбинированные препараты позволяют уменьшать выраженность симптомов АР при относительно низком риске развития нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, дети, мометазона фууроат, олопатадин, назальный спрей

**Для цитирования:** Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Возможности комбинированных назальных препаратов в симптоматической терапии аллергического ринита у детей подросткового возраста. *Медицинский совет.* 2021;(11):101–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке компании «Гленмарк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

## Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic therapy of allergic rhinitis in adolescent children

**Elena P. Karpova**, ORCID: 0000-0002-8292-9635, edoctor@mail.ru

**Denis A. Tulupov**✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, tulupov-rmapo@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

This article provides an overview of current views on the problem of allergic rhinitis (AR) in children. Modern data on the epidemiology of AR and the main comorbid conditions are highlighted. It has been noted that adolescence is the peak incidence of AR. Despite the similar clinical manifestations of AR in adolescent children, it should be borne in mind that patients in this age group represent a unique population with needs and perceptions of problems that are different from those of adults and young children. Mental perception of the symptoms of the disease is more often more pronounced in adolescents than in other age groups. This manifests itself in a large negative impact on both sleep and rest patterns, as well as on learning activity and exam results. The work of a doctor with patients of this age group requires the most rationalized approach. Based on the data of the latest consensus documents, the role of I and II generation antihistamines, intranasal antihistamines and intranasal glucocorticosteroids was assessed. The possibilities of symptomatic therapy of symptomatic moderate and severe AR with the help of nasal sprays based on a fixed combination of intranasal glucocorticosteroids and antihistamines have been evaluated in more detail. The available data from clinical studies of the use of a nasal spray based on a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine are reviewed. Based on the above material, it was concluded that nasal sprays of a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine are effective means of starting therapy for moderate to severe seasonal and perennial AR in children over 12 years of age. Such combination drugs can reduce the severity of AR symptoms with a relatively low risk of developing adverse events.

**Keywords:** allergic rhinitis, children, mometasone furoate, olopatadine, nasal spray

**For citation:** Karpova E.P., Tulupov D.A. Possibilities of combined nasal drugs in symptomatic therapy of allergic rhinitis in adolescent children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-101-108>.

**Conflict of interest:** This article was published with the support of Glenmark. This did not affect the opinion of the authors in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных хронических заболеваний верхнего отдела дыхательных путей является аллергический ринит (АР). Распространенность АР в странах с высоким уровнем дохода населения достигает 50%. В меньшей степени заболевание распространено в странах с развивающейся экономикой [1]. В России в зависимости от региона распространенность АР составляет 10–24% [2]. Независимо от уровня благосостояния населения и географического расположения во всех странах последние десятилетия отмечается стабильный рост заболеваемости АР [3].

АР – это заболевание, значительно снижающее качество жизни людей и достоверно повышающее риск развития ряда других респираторных патологий. Так, до 40% пациентов с АР в качестве сопутствующего заболевания имеют астму [1]. У 25% пациентов с АР выявляются назальные полипы, что в 4–5 раз больше, чем в общей популяции [4]. Экссудативный средний отит у пациентов с АР встречается в 16,5% случаев, что приблизительно в 2 раза превышает таковой показатель у пациентов без атопии [5]. АР негативно влияет и на качество жизни в целом, обуславливая появление у людей, страдающих данным заболеванием, таких состояний, как усталость, раздражительность, нервозность и депрессия [6]. У детей и подростков с АР отмечают существенное нарушение когнитивных способностей [1, 7, 8]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие АР, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно, что оказывает выраженное отрицательное влияние на успеваемость в учебе и результаты экзаменов [7, 8].

Несмотря на схожие клинические проявления АР у детей подросткового возраста, необходимо учитывать, что пациенты данной возрастной группы представляют собой уникальную популяцию с потребностями и восприятием проблем, отличными от таковых у взрослых и детей младшего возраста. Ментальное восприятие симптомов заболевания у подростков чаще более выражено по сравнению с иными возрастными группами. Это проявляется большим отрицательным влиянием на режим сна и отдыха, на учебную активность и успеваемость в учебно-производственном процессе. Негативное влияние на когнитивные способности подростков, страдающих АР, обусловлено как низким качеством сна и отвлекающим воздействием симптомов заболевания во время бодрствования и обучения, так и депрессивными расстройствами, отмечающимися у пациентов с выраженными клиническими симптомами АР. Отрицательные результаты итоговых экзаменов и непоступление в выбранное учреждение

специализированного или высшего образования, которые достоверно чаще отмечаются у подростков, страдающих АР, имеют не только краткосрочный отрицательный эффект на эмоциональный фон пациентов, но и несут существенное негативное последствие для дальнейшей судьбы ребенка. Указанные моменты требуют максимально рационализированного подхода к работе с пациентами подросткового возраста, страдающими АР. Рекомендуемое медикаментозное лечение должно, с одной стороны, обеспечивать достижение наиболее быстрого и качественного контроля симптомов АР, с другой, быть максимально удобным. Не секрет, что выполняемость врачебных назначений в группе пациентов подросткового возраста уступает аналогичному показателю пациентов иных возрастных групп, что обуславливает необходимость не только максимально рационализированного подхода к выбору схемы медикаментозной терапии, но и пристального динамического наблюдения врача за пациентом [8].

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

На сегодняшний день АР рассматривается как заболевание, не подлежащее полному излечению. Без полного устранения контакта с причинным аллергеном и триггерными факторами, что в большинстве случаев недостижимо, лечение данного заболевания позволяет лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов, улучшая самочувствие пациента. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. В позиционных документах по проблеме АР выделяются следующие основные направления в лечении данного заболевания [1, 9, 10]:

- образовательные программы для пациента, направленные на уменьшение контакта пациента с причинно значимыми аллергенами, понимание характера заболевания и основные направления лечения, а также оптимизации процедур, направленных на элиминацию аллергенов;
- фармакотерапия;
- аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ);
- хирургическое лечение сопутствующей оториноларингологической патологии, усиливающей симптом назальной обструкции (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

Основным специалистом, определяющим стратегию лечения пациента с АР, является врач-аллерголог-иммунолог. Только врач-аллерголог-иммунолог имеет право на проведение аллергопроб, без которых невоз-

можно подтвердить диагноз аллергического заболевания. Только в компетенции врача-аллерголога-иммунолога находится решение вопроса о проведении АСИТ – метода лечения, в ряде случаев позволяющего достичь длительной толерантности к большинству аллергенов, обеспечив тем самым продолжительную ремиссию в течении заболевания. Составление и реализация образовательных программ, направленных на оптимизацию быта пациента с аллергией для достижения минимального контакта с аллергенами и триггерными факторами, чаще всего осуществляется врачами-аллергологами-иммунологами [10].

Однако несмотря на ведущую роль аллерголога-иммунолога в лечении пациентов с АР, крайне сложно добиться оптимального результата без участия врачей общей практики и врачей-оториноларингологов. Большинство пациентов с жалобами на симптомы АР обращаются в первую очередь к участковому педиатру или терапевту. Учитывая схожесть симптоматики АР и риносинуситов, часть пациентов вначале обращаются за помощью к врачу-оториноларингологу. Кроме того, задачей врача-оториноларинголога является решение вопроса о лечении оториноларингологических осложнений АР и определение показаний к хирургическому лечению при наличии сопутствующей патологии. Под хирургическим лечением у пациентов с АР обычно подразумеваются вмешательства по поводу гипертрофии аденоидов (чаще у детей) и искривления носовой перегородки и/или аномалий строения нижней и средней носовой раковины (чаще у подростков и взрослых), т.е. состояний, обуславливающих стойкое, выраженное снижение функции носового дыхания. Нередким показанием к хирургическому лечению как у детей, так и у взрослых является полипозный риносинусит [1, 4].

Симптоматическая фармакотерапия АР – это задача, которая стоит перед врачом любой специальности, к которому обратился пациент с выраженными симптомами заболевания. Как врач-аллерголог-иммунолог, так и врач общей практики или врач-оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами АР рекомендации, которые позволят в кратчайшие сроки купировать или уменьшить выраженность симптомов.

Определение как стратегии лечения пациента с АР в целом, так и фармакотерапии АР определяется целым рядом факторов. Выбор препарата стартовой терапии в первую очередь определяется характером и тяжестью течения заболевания, также учитывается лечение, которое получает пациент на момент обращения к врачу [11]. Пациентам с интермиттирующим течением АР любой тяжести, не получавшим на момент обращения к врачу никакой терапии, обычно рекомендуют один любой противоаллергический препарат (пероральные формы блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов II поколения, интраназальные антигистаминные препараты (АГП), пероральные формы антилейкотриеновых препаратов, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) или комбинированные топические препараты) из имеющихся у пациента в домашней аптечке. При отсутствии у пациента подходящих лекарственных средств обычно

врач выписывает в качестве стартовой терапии пероральные формы блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов II поколения [1, 2, 9, 12].

Пациентам с интермиттирующим течением АР, получающим на момент обращения к врачу лечение противоаллергическими препаратами, и всем пациентам с персистирующим течением заболевания подбор стартового препарата и дальнейшая коррекция фармакотерапии проводятся согласно принципу ступенчатого подхода. Суть ступенчатого подхода к терапии АР сводится к подбору минимально достаточного лечения, позволяющего купировать/контролировать симптомы заболевания. Согласно последним российским клиническим рекомендациям, выделяют 4 степени фармакотерапии контроля симптомов АР. На 1 и 2-й ступенях терапии подразумевается назначение только одного противоаллергического препарата. 3-я ступень терапии сводится к комбинации ИнГКС с пероральными формами неседативных АГП, препаратами – антагонистами лейкотриеновых рецепторов или интраназальными формами АГП (в т.ч. комплексных препаратов на основе фиксированных комбинаций лекарственных веществ). 4-я ступень – это терапия пациентов с тяжелым течением заболевания в условиях специализированных отделений препаратами моноклональных антител.

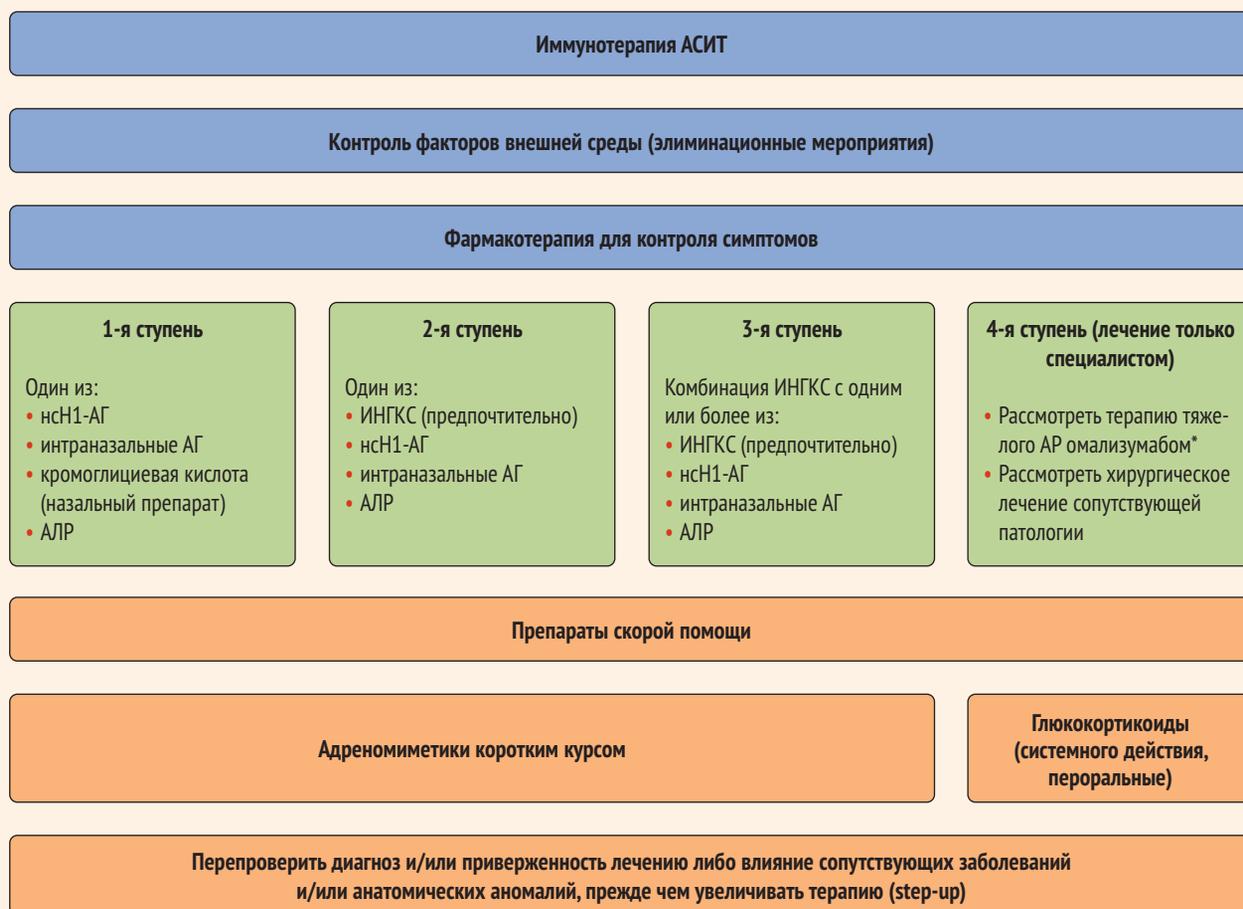
Обязательным условием любой фармакотерапии АР является динамический контроль врача за состоянием пациента. Оценка проводимого лечения проводится через 2–4 нед. При купировании симптомов АР и устранении контакта пациента с причинным аллергеном врачом может быть принято решение о прекращении медикаментозного лечения. При хорошем эффекте от проводимого лечения, но сохранении воздействия аллергена и/или триггерных факторов обычно рассматривается вопрос о понижении ступени терапии (step-down), например переходе с 3-й ступени, где пациент получал комбинацию двух препаратов, на 2-ю ступень с проведением терапии только одним препаратом. При отсутствии эффекта или ухудшении самочувствия пациента на фоне проводимого лечения при контрольном осмотре врач должен перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем усилить терапию АР (step-up) (рис.) [2].

Параллельно терапии контроля симптомов АР пациенты всегда, даже в период ремиссии заболевания, должны соблюдать образ жизни и определенные повседневные правила, направленные на устранение/уменьшение контакта с причинным аллергеном и триггерными факторами. При наличии показаний и отсутствии противопоказаний врачом-аллергологом-иммунологом проводится АСИТ [1, 2, 9, 12].

## ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Традиционно в выборе препаратов для фармакотерапии АР врачи чаще всего отдают предпочтение АГП

- **Рисунок.** Ступенчатая терапия аллергического ринита [2]
- **Figure.** Step-by-step therapy for allergic rhinitis [2]



\* Назначение омализумаба в данной ситуации в соответствии с показаниями к применению возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии  
 АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; нсН1-АГ – антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения);  
 АГ – антигистаминные средства; АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; АР – аллергический ринит.

(за исключением препаратов I поколения с выраженным седативным эффектом) и ИНГКС. Данный выбор как экспертов, так и практикующих врачей обусловлен возможностью воздействия на все симптомы АР (заложенность носа, выделения из носа, зуд в полости носа/чихание и глазные симптомы), более быстрым и сильным эффектом по сравнению с другими классами противоаллергических препаратов, применяемых в лечении АР, а также низким риском развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) и фармакоэкономической доступностью данных классов препаратов [1].

#### Антигистаминные препараты

Блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, или АГП, являются одной из самых старых групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АР уже более 80 лет. Это первые лекарственные средства, использование которых для лечения аллергологической патологии получило научное обоснование [13, 14]. Существуют как топические (назальные и глазные), так и системные формы АГП. Системные формы АГП в клинической практике подразделяют на препараты I и II поколений. В основе этой классификации лежит их способность в терапев-

тической дозе вызывать седативный эффект. Препараты I поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Являясь конкурентными антагонистами  $H_1$ -рецепторов, АГП I поколения связываются с гистаминными рецепторами, но не вызывают их стимуляции, к тому же их связывание временно и обратимо. Однако сродство данных препаратов к  $H_1$ -рецепторам недостаточно высоко, поэтому их необходимо вводить в высоких терапевтических дозах и несколько раз в сутки, что связано с коротким периодом полувыведения. В таких дозах они оказывают блокирующее действие в отношении рецепторов других физиологических медиаторов (холинорецепторов, адренорецепторов, рецепторов серотонина). К тому же при длительном применении этих препаратов происходит снижение терапевтического эффекта. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП I поколения (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин, диметин-

ден, 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, что проявляется в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Кроме того, АГП I поколения не только блокируют  $H_1$ -рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромусcularных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардия. К недостаткам АГП I поколения относится феномен тахифилаксии, требующий смены препарата каждые 7–10 дней [1, 13–15]. Вследствие перечисленных недостатков современными позиционными документами АГП I поколения не рекомендованы к применению в схемах терапии АР и строго противопоказаны при наличии у пациента бронхиальной астмы [2, 12, 15].

Помимо АГП I поколения уже более 20 лет широко используются препараты II поколения. Особенности АГП II поколения являются:

- высокая аффинность к  $H_1$ -рецепторам;
- значительная длительность действия (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов;
- низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах;
- хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта;
- отсутствие инактивации препарата пищей;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие действия на слизистые оболочки, вызывающего их сухость, ухудшение отхождения мокроты [11, 13, 14].

Также в клинических исследованиях доказано уменьшение выраженности всех симптомов АР (ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носу) и аллергического конъюнктивита (слезотечение, зуд в глазах) на фоне применения АГП II поколения [15]. Данные клинические свойства позволяют считать АГП II поколения базовой терапией АР вне зависимости от степени тяжести [2].

АГП II поколения в зависимости от их фармакокинетики делятся на так называемые препараты-пролекарства (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол, рупатадин) и активные формы (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Препараты-пролекарства, поступая в организм, подвергаются метаболизму, в результате чего образуются промежуточные и конечные метаболиты, которые и блокируют  $H_1$ -рецепторы. Метаболизм чаще происходит в печени с помощью системы цитохрома Р-450. Вследствие патологии печени или приема препаратов, ингибирующих действие системы цитохрома Р-450 (макролидов, азольных противогрибковых препаратов), происходит накопление препарата в повышенной концентрации. Это представляет собой опасность, если у исходного соединения имеются нежелательные побочные свойства. Так, было доказано, что при приеме терфенадина и астемизола может проявляться кардио-

токсический эффект, вызывающий нарушения сердечного ритма и приводящий к опасным проявлениям в виде удлинения зубца QT и желудочковой аритмии (синдром веретенообразной тахикардии и синдром пируэта). Из-за зарегистрированных тяжелых случаев аритмий со смертельными исходами препараты терфенадина и астемизола были запрещены к применению в клинической практике [11, 13, 15].

Согласно последним международным и российским согласительным документам альтернативой пероральным формам неседативных АГП являются назальные формы антигистаминных препаратов. Интраназальные антигистаминные препараты могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами. Особенностью данного класса препаратов является быстрое достижение терапевтического эффекта (в течение первых 30 мин) и высокий профиль безопасности (изредка пациенты отмечают сухость в полости носа) [2]. Отдельного внимания заслуживает олопатадин. Это селективный блокатор гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, относящийся к препаратам II поколения, также обладающий выраженными мембраностабилизирующими свойствами, ингибируя высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Благодаря синергизму антигистаминного и мембраностабилизирующего действия олопатадин оказывает выраженное противоаллергическое действие. При этом олопатадин не оказывает влияния на  $\alpha$ -адренорецепторы, допаминовые рецепторы,  $m_1$ - и  $m_2$ -холинорецепторы, а также на серотониновые рецепторы. При местном применении на слизистой полости носа и конъюнктивы глаза олопатадин имеет крайне низкую системную биодоступность, оказывая лишь местное противоаллергическое действие [16]. До недавнего времени в России были зарегистрированы лишь препараты олопатадина в виде глазных капель. В 2021 г. в России был зарегистрирован первый назальный спрей, содержащий олопатадин в качестве одного из компонентов. По результатам одного сравнительного клинического исследования пациенты, получавшие в качестве лечения АР препараты азеластина и олопатадина, в большинстве случаев отдают предпочтение последнему, обосновывая свой выбор более «приятным послевкусием» после инсуффляции препарата [17].

### Интраназальные глюкокортикостероиды

Более чем 40-летний клинический опыт применения ИнГКС доказал их высокую эффективность в купировании симптомов АР. При этом, имея силу эффекта, сравнимую с системными стероидными препаратами, ИнГКС обладают более высоким профилем безопасности [1, 4, 18]. Однако разные ИнГКС все же отличаются между собой по риску развития нежелательных побочных эффектов. И если местные побочные эффекты (сухость слизистой оболочки 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 триамценолона, 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 – развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [18, 19]. В педиатрической практике также было отмечено, что длительное применение «старых» ИНГКС приводило к замедлению роста детей. Препараты «нового» поколения ИНГКС, к которым относят флутиказон пропионат, флутиказон фуруат, мометазон фуруат и циклесонид, практически лишены вышеупомянутых нежелательных эффектов. Необходимо отметить, что, имея низкую системную биодоступность, препараты нового поколения ИНГКС отличаются высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам, что определяет их высокий клинический эффект в терапии АР, как минимум не уступающий препаратам «старого» поколения [18, 19]. Согласно результатам одного метаанализа немецких исследователей, лидером в сочетании «эффективность – безопасность» среди ИНГКС является назальный спрей мометазона фуруата [20]. ИНГКС превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия по уменьшению выраженности заложенности носа. Также отмечено положительное действие ИНГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом за счет торможения назоокулярного рефлекса [1, 2].

Несмотря на то что антигистаминные препараты (системные и топические) и ИНГКС являются основными и эффективными средствами контроля симптомов АР, многие пациенты не достигают эффекта в результате их применения в качестве монотерапии и прибегают к комбинированному применению различных препаратов [21]. Комбинация ИНГКС с пероральными антигистаминными препаратами не показала преимуществ перед монотерапией ИНГКС в отношении заложенности носа [12]. Оптимальной оказалась комбинация интраназальных антигистаминных препаратов и ИНГКС, которая за счет аддитивного действия обеспечивает быстрое наступление эффекта в отношении достижения и поддержания контроля всех симптомов АР, причем более выраженное по сравнению с монотерапией [21].

В 2021 г. в России зарегистрирован первый комбинированный препарат в виде назального спрея, в основе которого – фиксированная комбинация мометазона фуруата и олопатадина. Данный факт немного уменьшает дефицит комбинированных назальных препаратов на основе фиксированной комбинации ИНГКС и АГП, представленных до текущего года в России лишь комбинированными препаратами мометазона и азеластина (разрешен к применению с 18 лет) и флутиказона и азеластина. Комбинированный препарат в виде назального спрея на основе мометазона фуруата и олопатадина (Риалтрис) разрешен к применению у детей с 12 лет в качестве средства симптоматической терапии сезонно-

го (САР) и круглогодичного АР (КАР). Согласно результатам нескольких сравнительных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению назального спрея на основе фиксированной комбинации мометазона фуруата и олопатадина в лечении САР у детей 12 лет и старше, 2-недельное использование данного препарата позволяет достоверно лучше купировать симптомы САР не только по сравнению с плацебо-контролем, но и в сравнении с пациентами, получавшими в качестве терапии монопрепараты мометазона и олопатадина. При этом частота развития НЯ в группе пациентов, получавших комбинированный назальный спрей, лишь незначительно превышала данный показатель в остальных группах [22, 23].

В одном из исследований продемонстрированы небольшие преимущества с точки зрения контроля симптомов САР при использовании препарата 2 раза в сутки (1 доза утром, 1 вечером) по сравнению с однократным введением суточной дозы (2 дозы в каждую половину носа 1 раз в день) [24]. Согласно одобренной инструкции режим применения фиксированной комбинации мометазона и олопатадина (Риалтрис) предполагает 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день у пациентов старше 12 лет. Несмотря на то, что на сегодняшний день в российских клинических рекомендациях рекомендовано использование назальных препаратов на основе фиксированной комбинации ИНГКС и АГП относительно короткими курсами (до 2 нед.) в качестве стартовой терапии среднетяжелого и тяжелого течения АР, имеются данные по продолжительному применению (в течение 52 нед.) назального препарата на основе фиксированной комбинации мометазона фуруата и олопатадина в лечении КАР у взрослых и детей старше 12 лет.

Так, согласно результатам рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах, включившего 601 пациента с КАР, использование назального препарата на основе фиксированной комбинации мометазона фуруата и олопатадина имело достоверно более высокую эффективность в уменьшении симптомов заболевания по сравнению с плацебо-контролем при отсутствии достоверного различия с группами контроля по развитию НЯ [25].

## Выводы

Таким образом, АР был и остается актуальной проблемой как современной аллергологии, так и педиатрии в целом. В настоящее время АР рассматривается не только как заболевание слизистой оболочки полости носа, но и как системное заболевание, имеющее большой перечень коморбидных состояний. Однако своевременная диагностика и дальнейшее ведение пациентов с АР согласно принципам, отраженным в современных клинических рекомендациях, в большинстве случаев позволяют определить прогноз заболевания как благоприятный [1, 2]. Назальный спрей на основе фиксированной комбинации ИНГКС и АГП (в частности, мометазона фуруата и олопатадина) является эффективным средством стартовой тера-

пии среднетяжелого и тяжелого течения САР и КАР. Подобные комбинированные препараты позволяют уменьшать выраженность симптомов АР при относительно низком риске развития НЯ. С учетом возможности применения монопрепаратов назального спрея мометазона фууроата и олопатадина у детей младших возрастных групп существуют хорошие перспективы организации

и проведения клинических исследований по изучению эффективности и безопасности назальных спреев на основе фиксированной комбинации ИнГКС и АГП в лечении различных форм АР у детей младше 12 лет. 

Поступила / Received 01.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021

## Список литературы

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al.; World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) *Allergy*. 2008;63(86 Suppl.): 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1).
- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G. W. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85 Suppl.): 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>.
- Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232–237. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x>.
- Blaiss M.S., Hamnerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43–52. e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halcken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
- Абелевич М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Генпе Н.А. и др. *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. 2-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Режим доступа: [http://ipenan.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR\\_20181.pdf](http://ipenan.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf).
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
- Ревакина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты. *Лечащий врач*. 2010;(7). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966/>.
- Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100: 302–310. <https://doi.org/10.1159/000359963>.
- González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(5): 292–300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
- Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119–147. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124020-00003>.
- Kaliner M.A., Oppenheimer J., Farrar J.R. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):112–119. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3317>.
- Meltzer E.O., Garadi R., Laforce C., Chadwick S.J., Berger W.E., Gross G. et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):659–668. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3181>.
- Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
- Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118–123. <https://doi.org/10.2174/187221310791163035>.
- Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic Index (TI) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272–280. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.170>.
- Ненашева Н.М., Назарова Е.В., Терехова Е.П., Себекина О.В., Передельская М.Ю., Битиева Е.А. Эффективность и безопасность комбинированного препарата GSP 301 НС у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: результаты российского многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования. *Практическая аллергология*. 2021;(1):66–77. [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_1\\_66-77](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_66-77).
- Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):630–638.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>.
- Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4225>.
- Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>.
- Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>.

## References

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al.; World Health Organization; GA(2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) *Allergy*. 2008;63(86 Suppl.): 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1).
- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G. W. et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Caffarelli C., Savini E., Giordano S., Gianlupi G., Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(5):591–596. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00284.x>.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62(85 Suppl.): 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>.
- Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respira-

- tory infections, and residential characteristics. *Allergy*. 1996;51(4):232–237. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04598.x>.
8. Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis in adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43–52. e3. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.03.028>.
  9. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halcken S., Hellings P.W. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
  10. Abalevich M.M., Abdrakhmanova S.O., Astafeva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for pediatric allergic rhinitis*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: [http://ipenart.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR\\_20181.pdf](http://ipenart.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2018/04/RADAR_20181.pdf).
  11. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
  12. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. Discussion questions. A doctor's view of the usual drugs. *Lechashchi Vrach*. 2010;(7). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081966/>
  13. Church M.K., Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:302–310. <https://doi.org/10.1159/000359963>.
  14. González M.A., Estes K.S. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(5):292–300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629995>.
  15. Ten Eick A.P., Blumer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf*. 2001;24(2):119–147. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124020-00003>.
  16. Kaliner M.A., Oppenheimer J., Farrar J.R. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):112–119. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3317>.
  17. Meltzer E.O., Garadi R., Laforce C., Chadwick S.J., Berger W.E., Gross G., et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):659–668. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3181>.
  18. Sastre J., Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448448>.
  19. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010;4(2):118–123. <https://doi.org/10.2174/187221310791163035>.
  20. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272–280. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.170>.
  21. Nenasheva N.M., Nazarova E.V., Terekhova E.P., Sebekina O.V., Peredelskaya M.Yu., Bitiyeva E.A. Efficacy and safety of the combined preparation GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: results of a Russian multicenter randomized open clinical trial. *Prakticheskaya allergologiya = Practical Allergology*. 2021;(1):66–77. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/2712-9667\\_2021\\_1\\_66-77](https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_66-77).
  22. Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(6):630–638.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.03.017>.
  23. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261–272. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>.
  24. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):171–178.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.11.007>.
  25. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):301–310. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>.

#### Информация об авторах:

**Карпова Елена Петровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [edoctor@mail.ru](mailto:edoctor@mail.ru)

**Тулупов Денис Андреевич**, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [tulupov-rmapo@yandex.ru](mailto:tulupov-rmapo@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Elena P. Karpova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [edoctor@mail.ru](mailto:edoctor@mail.ru)

**Denis A. Tulupov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [tulupov-rmapo@yandex.ru](mailto:tulupov-rmapo@yandex.ru)