

УДК 616.211-002
ББК 57.33
К26

Карпова Е.П.

К26 Лечение аллергического ринита у детей. — ГЭОТАР-Медиа.
2007. — 112 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-0398-3

В руководстве изложены краткие сведения об аллергических заболеваниях у детей полости носа и околоносовых пазух — начального отдела дыхательной системы. Представлены данные по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, информативные методы диагностики и диагностический алгоритм при обследовании пациента с симптомами ринита. Подробно описан и патогенетически обоснован ступенчатый подход к терапии аллергического ринита, описаны способы и методы лечения разных его форм, даны также описания основных групп применяемых препаратов. Представлен рецептурный справочник.

Книга предназначена для педиатров, оториноларингологов, терапевтов, а также студентов и ординаторов.

УДК 616.211-002
ББК 57.33

Права на данное издание принадлежат автору и издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 978-5-9704-0398-3

© Карпова Е.П., 2007

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Определение понятия	4
Эпидемиология	5
Классификация аллергического ринита	8
Этиология	9
Патогенетические механизмы аллергического ринита	10
Диагностика	12
Терапия	17
Элиминационная терапия	18
Антигистаминные препараты	22
Системные препараты	22
Топические препараты	35
Комбинированные препараты	36
Глюкокортикоидные препараты	38
Топические препараты	38
Системные препараты	46
Сосудосдерживающие препараты	47
Антилейкотриеновые препараты	49
Специфическая иммунотерапия	49
Хирургическое лечение	51
Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита	52
Перспективы	54
Рецептурный справочник	55
Топические глюкокортикостероиды для эндонозального применения	55
Антигистаминные препараты	69
Стабилизаторы мембран тучных клеток для интраназального применения	97
Монокомпонентные препараты	97
Гомеопатические препараты с противоаллергическим и противовоспалительным действием в полости носа	103
Препараты-антагонисты лейкотриеновых рецепторов	104
Растворы для ирригации	107
Список литературы	110

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Топические препараты

Используются в ринологии с момента появления в 1973 г. препарата беклометазона. По праву их считают наиболее эффективными средствами для лечения АР. Они оказывают действие на все его симптомы, на все звенья патогенеза воспаления слизистой оболочки.

Назначаются при среднетяжелой и тяжелой формах АР, когда антигистаминные препараты и кромоны не помогают. Эффект наступает через несколько дней после приема препарата.

Топические глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным действием, оказывают влияние на ранний и поздний ответ аллергической реакции, уменьшают высвобождение цитокинов и хемокинов, блокируют синтез лейкотриенов, простагландинов, снижают количество антигенпрезентирующих клеток, Т-клеток, эозинофилов, тучных клеток в слизистой оболочке полости носа.

Действие топических кортикостероидов на острое и хроническое воспаление:

Острое аллергическое воспаление	Хроническое аллергическое воспаление
• Торможение активации клеток	• Уменьшение количества клеток, формирующих воспаление
• Уменьшение взаимодействия	• Уменьшение количества тучных воспалительных клеток
• Торможение дегрануляции	• Уменьшение количества клеток гранулоцитов
• Уменьшение проницаемости	• Торможение повреждения сосудов эпителия

Помимо АР, топические кортикостероиды в ринологии показаны:

- при лечении полипоза полости носа («консервативная хирургия»);
- при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом (NARES);
- для профилактики рецидивов полипов носа после хирургического лечения;
- в пред- и послеоперационном ведении больных с аллергической патологией;

– в комбинированной терапии хронического риносинусита, катарального отита;

– при лечении сочетания АР и бронхиальной астмы.

Доказана высокая эффективность топических глюкокортикоидов, перечисленных в табл. 6.

Таблица 6

Высокоэффективные топические глюкокортикостероиды

Фармакологический препарат	Название	Аффинность к глюкокортико-стероидным рецепторам [Smith C.L., Kreutner W. Arzneim. Forsch./Drug Research. 1998; 48(II):958.]
Триамцинолона ацетонид	Полькортолон, назокорт	164
Беклометазона дипропионат	Альдецин, насобек	Нет данных
Будесонид	Ринокорт	258
Флунизолит	Синтарис	Нет данных
Флутиказона пропионат	Фликсоназе	813
Мометазона фураат	Назонекс	1235

Примечание. ГКС-рецепторы — глюкокортикостероидные рецепторы.

Фармакокинетика топических глюкокортикоидов представляется следующим образом. После попадание в полость носа на слизистой оболочке остается только 4% препарата, дающего терапевтический эффект, остальные 96% транспортируются мерцательным эпителием слизистой оболочки полости носа в глотку, проглатываются, попадают в желудок и всасываются в кровь. Это приводит к развитию системных побочных осложнений. Современные топические глюкокортикоидные препараты отличаются низкой системной адсорбцией (1–8%) из желудочно-кишечного тракта и почти полной биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом пассаже через печень. Следовательно, чем ниже системная адсорбция препарата, тем менее выражены побочные эффекты (табл. 7).

Таблица 7

Биодоступность назальных глюкокортикоидов

Препарат	Биодоступность при назальном введении (%)	Биодоступность при приеме <i>per os</i> (%)
Беклометазона дипропионат	44	20–25
Триамцинолона ацетонид	Нет данных	10,6–23
Флунизол	40–50	21
Будезонид	34	11
Флутиказона пропионат	<2	<1
Мометазона фуруат (назонекс)	<0,1	<0,1

Как видно из табл. 7, биодоступность 1-го поколения интраназальных глюкокортикоидов относительно высока: у беклометазона она составляет примерно 10%, среди топических кортикостероидов последнего поколения флутиказон имеет биодоступность порядка 1,0%, а мометазон — менее 0,1%. Уровень кортизола в сыворотке крови на фоне лечения этими препаратами не меняется.

Топические кортикостероиды могут вызывать следующие **местные побочные действия** (особенно препараты первой генерации) при длительном применении:

- сухость слизистой оболочки полости носа (вплоть до атрофии);
- носовые кровотечения;
- орофарингеальные кандидозы;
- дисфонию, кашель;
- активацию герпетической инфекции.

При наличии сочетанной патологии — АР и астмы — пациентам назначают как ингаляционную, так и интраназальную формы кортикостероидов, соблюдая осторожность во избежание нежелательных последствий.

В педиатрической практике следует отдавать предпочтение препаратам с минимальными побочными действиями (как системными, так и местными).

К таким препаратам относятся **флутиказона пропионат** (торговое название фликсоназе) и **мометазона фуруат** (торговое название — назонекс).

Мометазона фуруат обладает высоким противовоспалительным потенциалом как в ранней, так и в поздней стадии аллергической реакции. В связи со своей пренебрежимо малой биодоступностью он после интраназального введения практически не определяется в плазме крови даже при использовании самых высокочувствительных методов. По сравнению с глюкокортикостероидными рецепторами мометазон превосходит другие топические кортикостероиды в 1,5–4 раза. Установлено, что, помимо воздействия на основные симптомы ринита, мометазон уменьшает кашель, вызванный стеканием патологического секрета в носоглотку (так называемый «post-nasal drip» синдром).

Мометазона фуруат (назонекс) — единственный интраназальный кортикостероид, разрешенный к применению у детей с 2 лет.

Препарат имеет минимальные биологическую доступность и побочные действия.

Основные характеристики препарата

Высокая эффективность: применения 1 раз в день достаточно для 24-часового контроля всех симптомов АР (в том числе и заложенности носа).

Быстрое начало действия (через 7–12 ч): облегчение течения ринита с 1-го дня приема.

Отсутствие системного воздействия: единственный интраназальный кортикостероид, разрешенный для лечения ринитов у детей с 2 лет.

Применение 1 раз в день.

Щадящее воздействие на слизистую носа: — способствует восстановлению слизистой носа до нормального фенотипа; единственный интраназальный кортикостероидный спрей, который содержит увлажнитель — глицерин, в связи с чем не вызывает сухости слизистой носа.

Не дает привыкания, эффективность не снижается даже при длительном применении. Так, после 12-месячного лечения препаратом не обнаруживалось признаков атрофии слизистой оболочки носа и нарушения мукоцилиарного транспорта. Напротив, при длительном применении препарат способствует восстановлению нормальной гистологической структуры слизистой оболочки, что подтверждено результатами исследования биоптатов после курса лечения.

Режим дозирования. Пациента легко убедить соблюдать схему приема, ибо применения 1 раз в день достаточно для контроля симптомов аллергии.

Одноразовое дневное применение особенно удобно в детской практике (в 1 дозе — 50 мкг мометазона фуруата).

1 флакон — 120 доз.

Схема лечения детей 3–11 лет

— 1 доза (50 мкг) в каждую ноздрию 1 раз в сутки (общая суточная доза 100 мкг); **12 лет и старше;**

— 2 дозы (100 мкг) в каждую ноздрию 1 раз в сутки (общая суточная доза 200 мкг).

Поддерживающая терапия

— 1 доза (50 мкг) в каждую ноздрию 1 раз в сутки (после достижения клинического эффекта).

Флутиказона пропионат (фликсоназе) — высокоэффективное средство в профилактике и лечении аллергических ринитов. Выпускается как назальный спрей. Препарат имеет минимальную биологическую доступность и побочные действия.

Основные характеристики препарата:

- быстрое начало действия;
- эффективное уменьшение воспаления;
- эффективное устранение симптомов круглогодичного и сезонного АР;
- удобство для пациентов (применяется 1 раз в день);
- в терапевтической дозе — отсутствие побочных эффектов и системная биодоступность;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- улучшение качества жизни.

Высокая эффективность проявляется также и в том, что применения 1 раз в день достаточно для 24-часового контроля всех симптомов аллергического ринита (в том числе и заложенности носа).

Безопасность фликсоназе:

- фликсоназе в дозах до 1600 мкг имеет профиль безопасности, сходный с плацебо;
- фликсоназе не оказывает заметного влияния на систему надпочечников, о чем свидетельствуют данные изучения метаболизма кортизола в течение 12 мес;
- побочные реакции слабые и наблюдаются крайне редко;
- ни активный компонент фликсоназе, ни предохраняющий компонент (бензалконий хлорид) не дают отрицательных эффектов.

Режим дозирования:

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 100 мкг (2 дозы) в каждый носовой ход, предпочтительно утром. При необходимости — по 100 мкг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 400 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки).

Пожилым пациентам рекомендуется средняя терапевтическая доза, предназначенная для взрослых.

Детям от 4 до 12 лет назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в сутки, предпочтительно утром; при необходимости можно увеличить кратность применения до 2 раз в сутки.

Для достижения наибольшей эффективности важно регулярное применение препарата. Максимальный эффект проявляется на 3-4 день лечения.

Беклометазона дипропионат (два торговых названия: насобек и альдецин) применяется для лечения АР и бронхиальной астмы с 1974 г. Он считается «золотым стандартом» базисной терапии АР. У пациентов с АР интраназальные формы беклометазона дипропионата уменьшают выраженность астматического компонента. При интраназальном применении беклометазона дипропионат подвергается незначительной системной адсорбции, биотрансформируется в организме с образованием неактивных метаболитов. Основная часть выводится в течение 96 ч с калом.

Беклометазона дипропионат с торговым названием альдецин включен в список льготных лекарств. Он является одним из самых дешевых препаратов на Российском рынке.

Альдецин (Shering Plough) выпускается с 2 аппликаторами — носовым и ротовым — для лечения бронхиальной астмы в сочетании с АР и полипоза у взрослых и детей с 6 лет. Низкая разовая доза (50 мкг) удобна для точного подбора принимаемой дозы у взрослых и детей. Эффективность и безопасность альдецина подтверждена 10-летним клиническим опытом его применения в России.

Насобек (Galena) выпускается в виде дозированного спрея для интраназального применения в пластиковых флаконах объемом 15 мл (100 доз), 30 мл (180 и 200 доз).

При назначении **беклометазона дипропионата** следует наблюдать за кривой роста у ребенка: системное действие препарата иногда вызывает угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и замедление роста.

Назальные кортикостероиды для лечения АР указаны в табл. 8.

Таблица 8

Назальные кортикостероиды для лечения АР

Препарат	Суточная доза и кратность применения у взрослых	Суточная доза и кратность применения у детей
Беклометазона дипропионат	400 мкг 2 раза в день	200–400 мкг 2 раза в день
Флутиказона пропионат	200 мкг 1–2 раза в день	100 мкг 1–2 раза в день
Мометазона фураат	200 мкг 1 раз в день	100 мкг 1 раз в день

Системная концентрация назальных стероидов отражена на рис. 9.

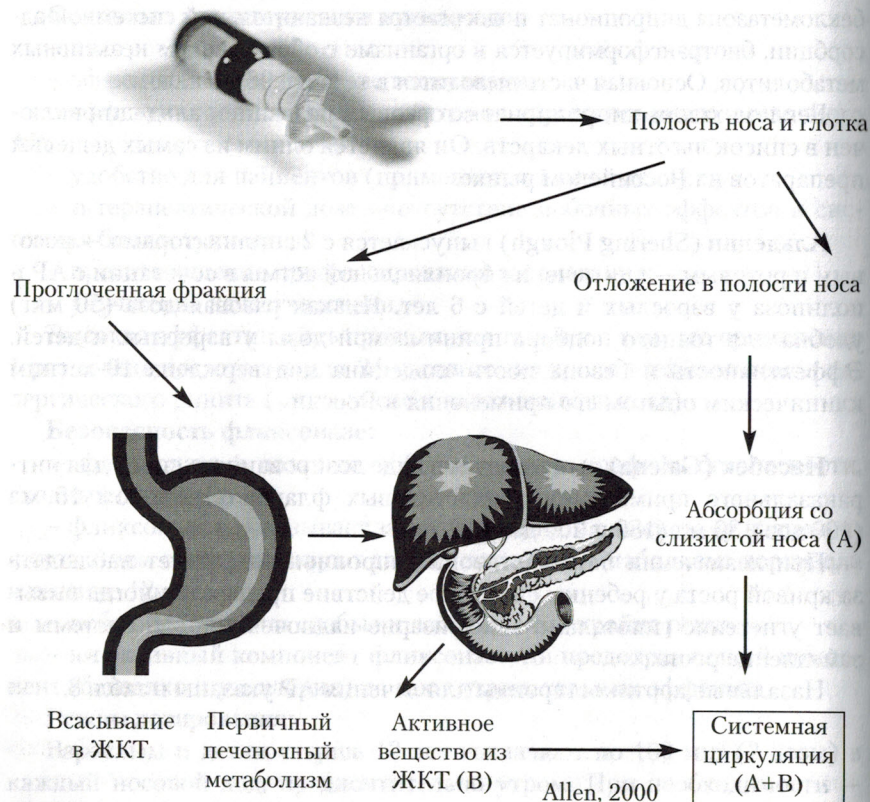


Рис. 9. Системная концентрация назальных стероидов.

Таблица 9

Наиболее широко распространенные топические глюкокортикоиды

Препарат	Мометазона фураат	Флутиказон пропионат	Беклометазон дипропионат
Период полураспада	5,8 ч	7–8 ч	15 ч
Начало действия	Через 7–11 ч	Через 12 ч	Через 3–4 дня
Увлажняющий компонент	Да (глицерин)	Нет (декстроза)	Нет (декстроза)
Степень вазоконстрикции	Наибольшая		
Аффинность к глюкокортикоидным рецепторам	3	2	1
Степень и скорость абсорбции (по липофильности)	3	2	1
Влияние на ГГНС	Отсутствие при применении 20-кратной дозы интраназально, а также 40-кратной дозы перорально	Отсутствует при приеме 200 мкг/сут (Видаль), не обнаружен при введении по 2 мг 2 раза в сутки 7 дней интраназально здоровым добровольцам	Системное действие препарата наблюдается крайне редко, при кратковременном применении в повышенных дозах угнетение ГГНС возможно
Наиболее частые побочные эффекты	Частота носовых кровотечений сравнима с плацебо (8% vs 5%), Головная боль – 3%, носовые кровотечения – 8%, фарингит – 4%, жжение в носу – 2%, раздражение слизистой носа – 2%	Частота носовых кровотечений (12%) в 2 раза выше плацебо, Головная боль – 16%, фарингит – 7%, носовые кровотечения – 12%, жжение в носу – 3%, кашель – 3%, астма – 3%, тошнота – 2,6%, нарушение вкуса	Сухость и раздражение слизистой носа, чихание, неприятный запах и вкус, носовое кровотечение, снижение остроты зрения, редко – перфорация носовой перегородки

Эролин (Erolin)*Loratadine***Форма выпуска, состав и упаковка.** *Таблетки, сироп.**Таблетки:* 1 таблетка — 10 мг лоратадина. 10 штук в блистерах — пачки картонные.*Сироп:* 1 доза — 5 мл (5 мг лоратадина).

120 мл — флаконы темного стекла в комплекте с мерной ложечкой — пачки картонные.

Фармакологическое действие. Блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов. Оказывает противоаллергическое, противозудное и антиэкссудативное действие.

Не дает седативного и холиноблокирующего эффектов. Лоратадин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает слабым сродством к гистаминовым рецепторам головного мозга.

При длительном применении лоратадин не вызывает изменений лабораторных показателей, психического статуса и ЭЭГ.

Начало действия отмечается через 1–3 ч, максимальный эффект наблюдается через 8–12 ч. Продолжительность действия после однократного приема препарата внутрь составляет 24–48 ч.

Фармакокинетика. Всасывание. После приема внутрь лоратадин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.

При приеме препарата после еды время достижения максимальной скорости всасывания для лоратадина и его активного метаболита увеличивается.

При приеме препарата 1 раз в сутки C_{max} достигается на 5-й день.

При введении в диапазоне доз от 10 до 40 мг/сут фармакокинетические параметры лоратадина и его метаболита независимы от дозы.

Распределение. Общее связывание лоратадина с белками плазмы крови составляет 97%, а его активного метаболита — 73–77%. Лоратадин более интенсивно связывается с гистаминовыми H_1 -рецепторами периферической локализации, чем с рецепторами ЦНС. Лоратадин и его активный метаболит проникают через плацентарный барьер и выделяются с грудным молоком.**Метаболизм.** Лоратадин практически полностью метаболизируется в печени под влиянием изофермента CYP 3A4. В присутствии ингибиторов этой ферментной системы лоратадин может метаболизироваться изоферментом CYP2D6. В результате интенсивного метаболизма при «первом прохождении» через печень образуется более активный, чем исходное соединение, метаболит — декарбоэтоксилоратадин, который инактивируется в последующем с помощью конъюгации.**Выведение.** $T_{1/2}$ лоратадина составляет 12–15 ч. Через 24 ч после при-

ема препарата 27% от введенной дозы выделяется с мочой в конъюгированной форме. При назначении препарата в течение 10 дней 40 и 42% всего введенного количества выводится с мочой и калом соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Более продолжительный $T_{1/2}$ отмечен у пожилых пациентов, а также у больных с хроническими заболеваниями печени.**Показания.** Для взрослых: сезонный и круглогодичный АР; аллергический конъюнктивит; идиопатическая хроническая крапивница; зудящий дерматоз. Для детей старше 2 лет: САР и конъюнктивит; аллергические кожные реакции (в том числе идиопатическая крапивница).**Режим дозирования.** Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают в дозе 10 мг (1 таблетка или 10 мг сиропа) 1 раз в сутки. При нарушении функции печени или почек (клиренс креатинина — КК — менее 30 мл/мин) дозу обычно снижают до 5 мг ($1/2$ таблетки или 5 мл сиропа) в сутки либо препарат назначают по 10 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) в сутки, но через день. Детям в возрасте от 2 до 12 лет эролин назначают в зависимости от массы тела: менее 30 кг — 5 мг ($1/2$ таблетки или 5 мл сиропа) в сутки; при массе тела более 30 кг — 10 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) в сутки. Продолжительность лечения зависит от клинической картины заболевания.**Побочное действие.** Со стороны ЦНС: редко — головная боль, сонливость, повышенная усталость. Со стороны пищеварительной системы: редко — сухость во рту, тошнота, рвота, повышенный аппетит, неприятные ощущения в области желудка. У детей также возможны беспокойство, астматическое дыхание, чувство усталости, гиперкинезии, боли в животе, дисфония, общее недомогание.**Противопоказания.** Беременность, лактация, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата.**Беременность и лактация.** Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата при беременности и в период лактации не проводилось, в связи с чем эролин в эти периоды противопоказан.**Особые указания.** С осторожностью следует назначать эролин больным старше 60 лет в дозах, рекомендуемых взрослым с нормальной функцией печени, ибо в данном случае больше вероятность развития побочных эффектов.

С осторожностью следует назначать эролин с ингибиторами ферментов печени (гуанидин, флуконазол, флуксетин), так как отсутствует достаточное количество наблюдений о безопасности подобных комбинаций. Эролин не потенцирует действие алкоголя на ЦНС.