

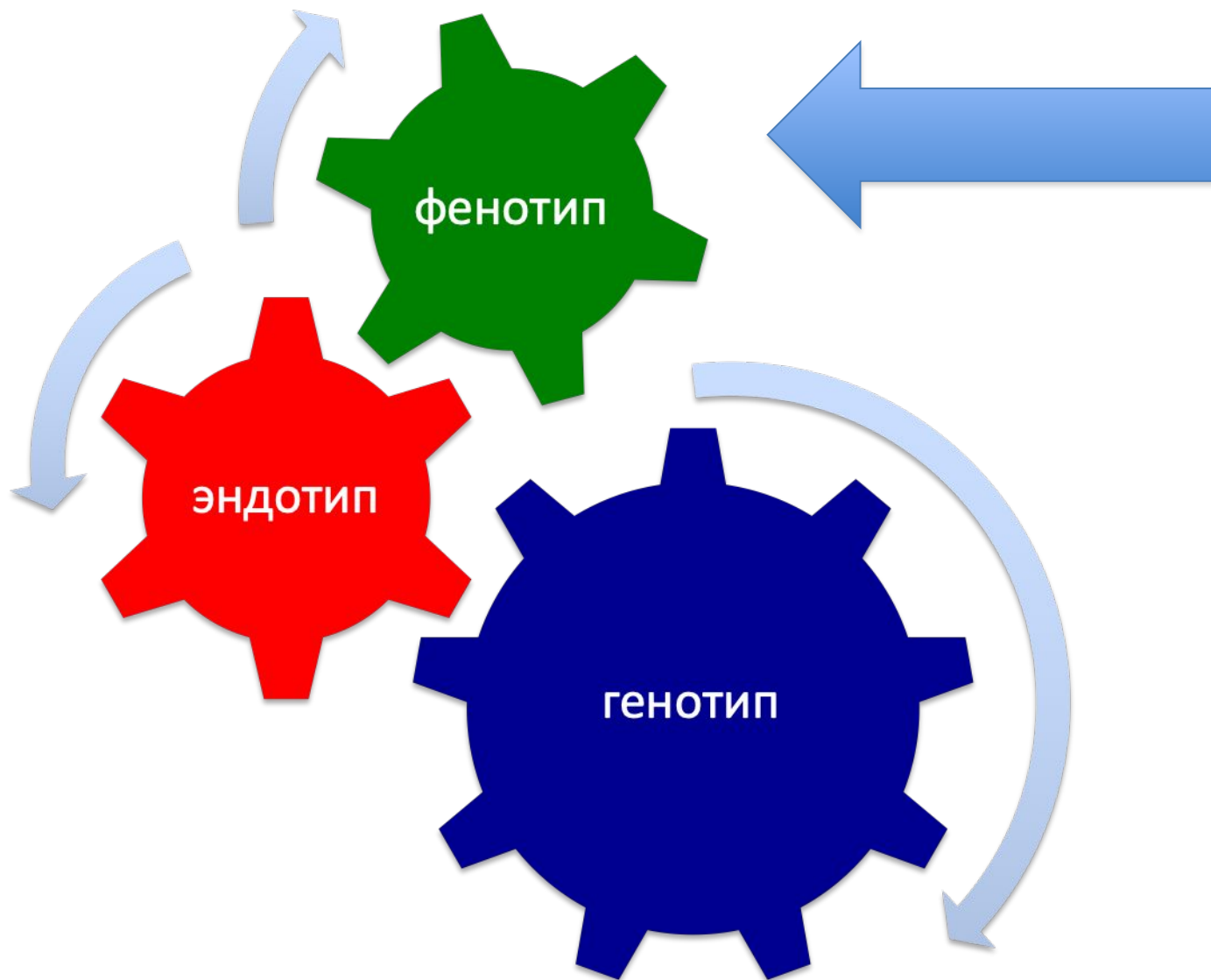
Фенотипы и эндотипы хронического ринита

Профессор ЛОР кафедры РостГМУ
Бойко Наталья Владимировна

Развитие медицины

- **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**
- **ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА**

Принципы персонализированной медицины.



Фенотипы ринита

Аллергический

- персистирующий
- интермиттирующий

Неаллергический

- **инфекционный**
- NARES
- медикаментозный,
- пищевой,
- гормональный
- профессиональный
- сенильный
- **атрофический**
- вазомоторный или идиопатический

Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vaso motor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *World Allergy Organization J.* 2009;2: 20 –25.

Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions



Nikolaos G. Papadopoulos, MD, PhD^{1,2,3,*}, George V. Guibas, MD, FRC^{1,3}

KEYWORDS

• Rhinitis • Endotypes • Phenotypes • Pathophysiology • Symptoms

KEY POINTS

- Rhinitis endotypes are as numerous and diverse as the disease's phenotypes and are largely overlapping, making a clear demarcation challenging.
- Some rhinitis phenotypes previously considered important are now thought to be less relevant because of advances that have been made in understanding rhinitis subtypes.
- Consensus classification of rhinitis subsets is still an unmet need.
- Chronic rhinitis is a far more complex and burdensome condition than is generally acknowledged, and there is considerable need for research to better understand the pathobiology of nonallergic rhinitis and its interaction with allergic rhinitis.

INTRODUCTION

Chronic rhinitis (CR) is defined as an inflammation of the nasal mucosa, characterized by 2 or more symptoms of nasal congestion/obstruction, anterior or posterior rhinorrhea, and sneezing and itching for at least 1 hour daily and for more than 2 weeks.¹ CR is a prevalent pathologic condition with widespread morbidity associated with a considerable financial burden on health care systems.^{2,3} Its economic impact is further magnified because it is a risk factor for other comorbidities in adults, such as sinusitis and asthma, and also a precursor to serious conditions in children, such as learning disabilities, behavioral deviation, and psychological impairment.^{3,4} Nevertheless, it is an underestimated and often trivialized disease,

Conflicts of interest: Dr N.G. Papadopoulos has received grants from GSK, Kestle, and Merck, fees for development of educational presentations from AbbVie, Sanofi, Menarini, Meda, consultancy fees from GSK, AbbVie, Novartis, Menarini, ALK-Abello, and Meda, and fees for lectures by Novartis, Allergopharma, Uriach, GSK, Stallergenes, and MSD; Dr G.V. Guibas declares no relevant conflict of interest.

¹ Centre of Paediatrics and Child Health, Institute of Human Development, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9WL, UK; ² Department of Pediatric Immunology, Royal Manchester Children's Hospital, Central Manchester University Hospitals Trust, Oxford Road, Manchester M13 9WL, UK; ³ Allergy Department, 2nd University Pediatrics Clinic, University of Athens, Aglaia Kyriakou Children's Hospital, Thessaloniki & Livadeias, Athens 11527, Greece

* Corresponding author, St Mary's Hospital, 5th Floor, Research, Oxford Road, Manchester M13 9WL, UK.

E-mail address: ngp@allergy.gr

Immunol Allergy Clin N Am 36 (2016) 215–233

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jac.2015.12.001>

immunology.theclinics.com

0889-8561/16/\$ – see front matter © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Rhinitis Phenotypes



Joaquim Mullol, MD, PhD^{1,2}, Alfonso del Cuvillo, MD, PhD³, and Richard F. Lockey, MD⁴ *Barcelona and Cádiz, Spain; and Tampa, Fla*

INFORMATION FOR CATEGORY 1 CME CREDIT

Credit can now be obtained, free for a limited time, by reading the review articles in this issue. Please note the following instructions:

Method of Physician Participation in Learning Process: The core material for these activities can be read in this issue of the Journal or online at the *JACI: In Practice* Web site: www.jaci-inpractice.org. The accompanying tests may only be submitted online at www.jaci-inpractice.org/. Fax or other copies will not be accepted.

Date of Original Release: May 1, 2020. Credit may be obtained for these courses until April 30, 2021.

Copyright Statement: Copyright © 2020-2022. All rights reserved.

Overall Purpose/Goal: To provide excellent reviews on key aspects of allergic disease to those who research, treat, or manage allergic disease.

Target Audience: Physicians and researchers within the field of allergic disease.

Accreditation/Provider Statements and Credit Designation: The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCMLE) to provide continuing medical education for physicians. The AAAAI designates this journal-based CME activity for 1.80 *AMA PRA Category 1 Credit™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

List of Design Committee Members: Marc Geller, MD (author); Michael Schatz, MD, MS (editor)

Learning objectives:

1. To understand the concept of phenotype and rhinitis phenotypes.
2. To differentiate clinical features and diagnosis: the different rhinitis phenotypes.
3. To improve patients' management/treatment according to specific rhinitis phenotypes.

Recognition of Commercial Support: This CME has not received external commercial support.

Disclosure of Relevant Financial Relationships with Commercial Interests: J. Mullol is or has been member of national and international scientific advisory boards (consulting), received fees for lectures, and grants for research projects from Allakos, ALK-Abelló, AstraZeneca, Genentech-Roche, Glenmark, GSK, Hartington Pharmaceuticals, Mercurio, MSD, Mitsubishi Tanabe, MYLAN MEDA Pharma, Novartis, Sanofi-Genzyme and Regeneron, UCB Pharma, and Utiach Group. A. del Cuvillo reports grants or personal fees from Allakos, ALK-Abelló, AstraZeneca, FALS Pharma, GSK, MSD, MYLAN, Novartis, Sanofi-Genzyme, and TEVA outside of the submitted work; he has no conflicts of interest regarding the work under consideration. R. F. Lockey has no relevant conflicts of interest either in or outside this publication. M. Schatz declares no relevant conflicts of interest.

Rhinitis is an umbrella term of a group of upper airway diseases with nasal symptoms and signs with different etiologies and various clinical features or traits. It can be classified into different "phenotypes," based on these observable traits. A proper differential diagnosis is necessary to adequately manage the disease. The objective of this review is to clarify the concept of rhinitis phenotypes while analyzing the clinical features and/or traits of each in order to determine a proper differential diagnosis and appropriate treatment. © 2020

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (*J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1492-503)

Key words: Allergic rhinitis; Control; Differential diagnosis; Nonallergic rhinitis; Multimorbidity; Phenotypes; Rhinosinusitis; Severity

Rhinitis is an umbrella term defining a group of upper airway diseases characterized by nasal symptoms that usually are caused by mucosal inflammation: nasal congestion/obstruction,

¹Rhinology Unit & Small Clinics, ENT Department, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

²Clinical & Experimental Respiratory Immunology, IDIBAPS, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain

³Rhinology & Asthma Unit, UGC ORL, Hospital Universitario de Jerez, Cádiz, Spain

⁴Division of Allergy & Immunology, Jay McCann Colkerbaum Chair in Allergy & Immunology, University of South Florida College of Medicine, Tampa, Fla. No funding was received for this work.

Conflicts of Interest: J. Mullol is or has been member of national and international scientific advisory boards (consulting), received fees for lectures, and grants for research projects from Allakos, ALK-Abelló, AstraZeneca, Genentech-Roche, Glenmark, GSK, Hartington Pharmaceuticals, Mercurio, MSD, Mitsubishi Tanabe, MYLAN MEDA Pharma, Novartis, Sanofi-Genzyme, and Regeneron.

UCB Pharma, and Utiach Group. A. del Cuvillo reports grants or personal fees from Allakos, ALK-Abelló, AstraZeneca, FALS Pharma, GSK, MSD, MYLAN, Novartis, Sanofi-Genzyme, and Teva outside of the submitted work; he has no conflicts of interest regarding the work under consideration. R. F. Lockey has no relevant conflicts of interest either in or outside this publication.

Received for publication October 23, 2019; revised February 11, 2020; accepted for publication February 11, 2020.

Corresponding author: Joaquim Mullol, MD, PhD, IDIBAPS—Hospital Clinic Barcelona IDIBAPS, eVulcanist 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: jmullol@clinic.cat.

2214-2198

© 2020 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.004>

- Образовательные цели:
1. Понятие концепции фенотипа и фенотипов ринита
 2. Дифференцировка клинических признаков и диагностика различных фенотипов ринита
 3. Улучшение лечения больных с учетом специфики фенотипа ринита

When finished printing this certificate, [click here to go to your Activity Tracker »](#)

CONTINUING MEDICAL EDUCATION CERTIFICATE

WebMD[®] Global

certifies that

Natalia Boyko,
344006

has participated in the educational activity titled

**Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): What Clinicians
Need to Know About This Condition**

October 27, 2020

This program has been reviewed by the Faculty of Pharmaceutical Medicine and approved for CPD.

This program has been allocated **0.50** CPD credit

For information on applicability and acceptance of continuing education credit for this activity, please
consult your professional licensing board.



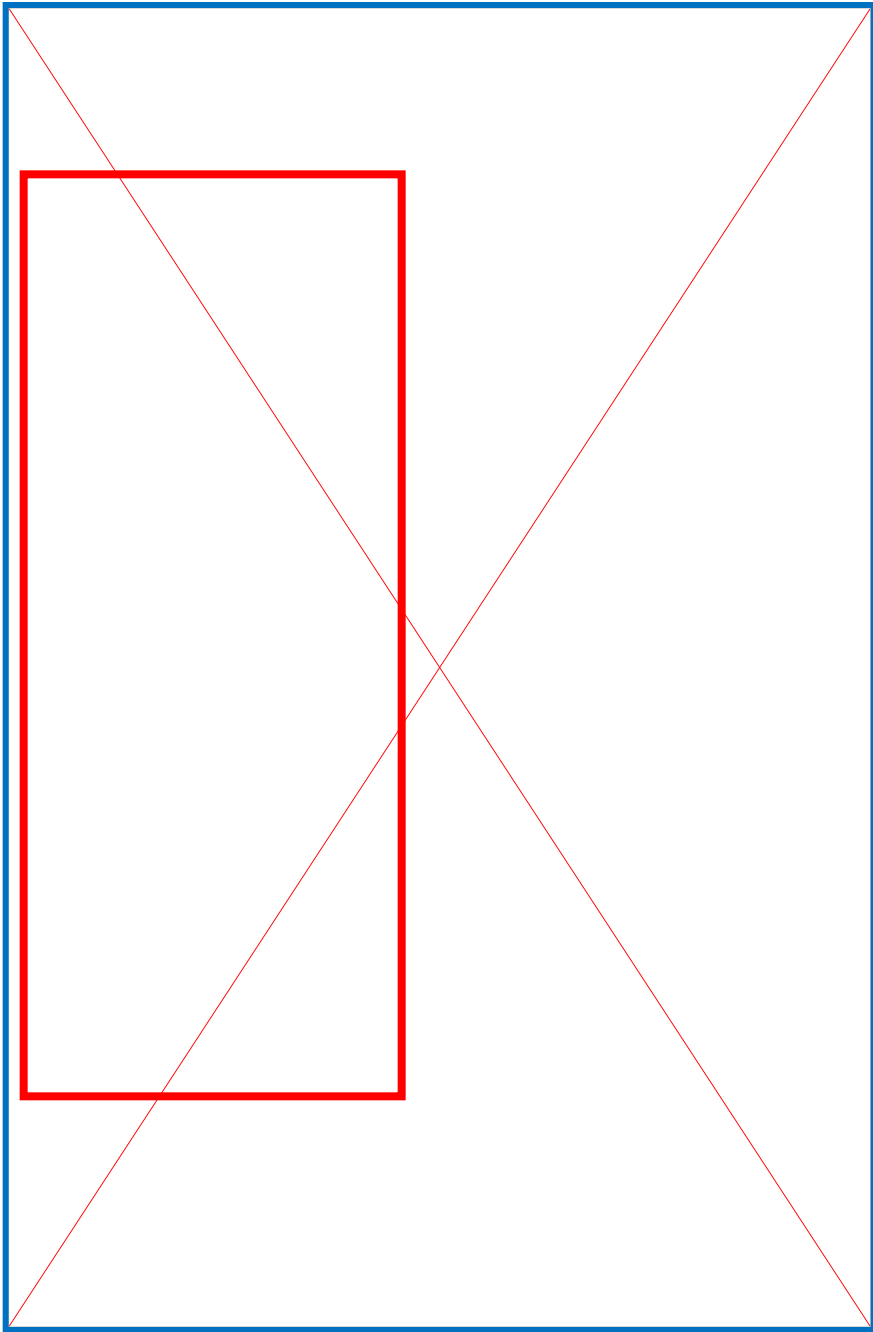
Jeremy Schneider
Managing Director
WebMD Global, LLC

Фенотипы ринита

- **По этиологии** (исключен инфекционный ринит):
аллергический
неаллергический (NARES, гормональный, ринит беременных, эндокринный, пищевой, лекарственно-индуцированный, медикаментозный, вызванный эксципиентами, реактивный-вазомоторный).
- **Атрофический ринит** (добавлен)
- **Идиопатический (вазомоторный) ринит (выделен из неаллергического):**
Фенотипы, обусловленные возрастом
- **Фенотипы, связанные с мультиморбидностью** (например, с астмой)

Фенотипирование ринита на основе клеточного воспалительного профиля

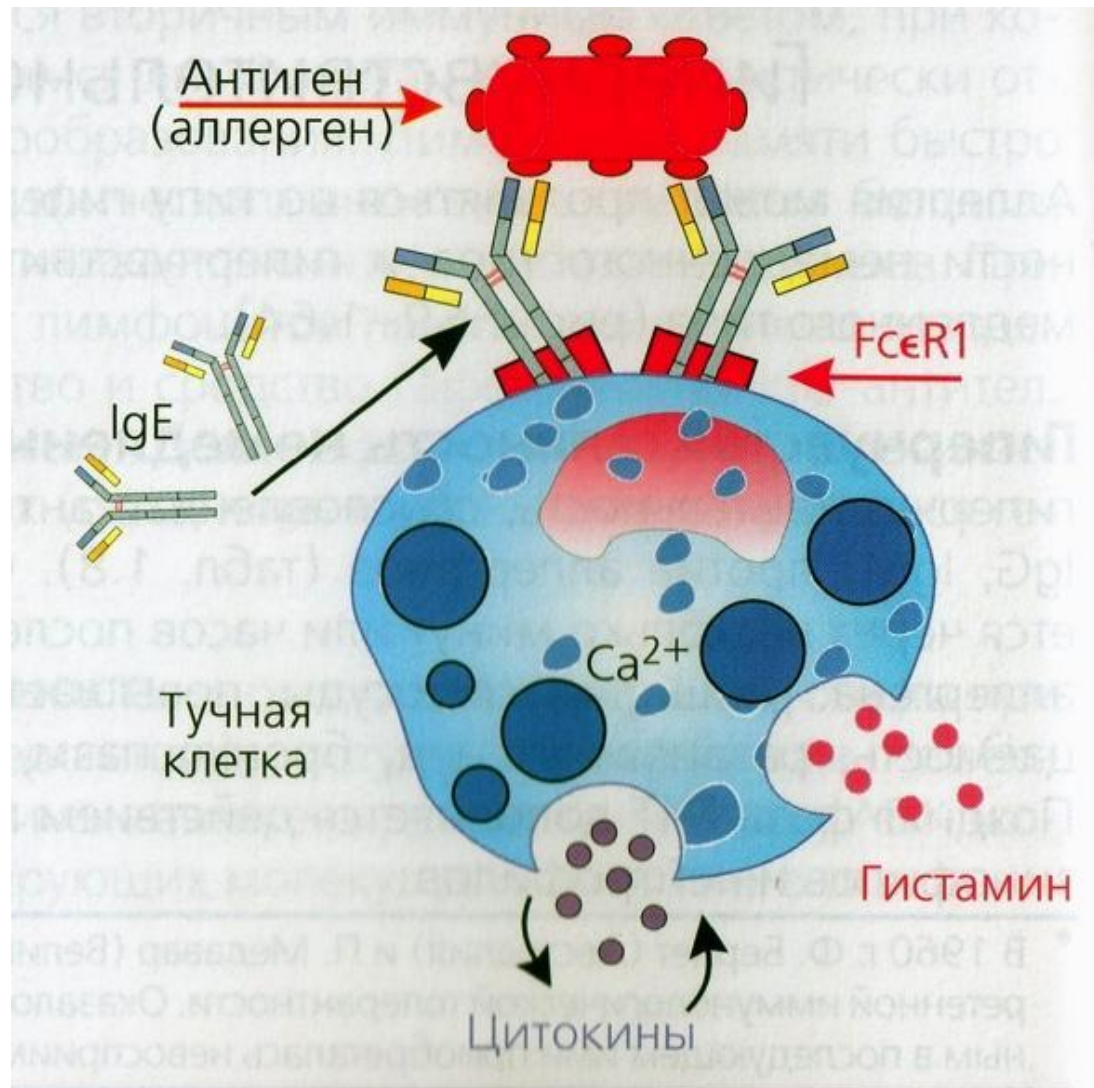
- Аллергический ринит (тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, лейкоциты)
- NARES - неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (эозинофилы при отсутствии локальной продукции IgE)
- Нейтрофильный неаллергический ринит (нейтрофильная инфильтрация СОН без присутствия бактерий или грибов)
- Другие (смешанные формы)



Аллергический ринит

Аллергический ринит – это Ig-E зависимое хроническое воспаление слизистой оболочки носа, триггером для которого являются аэроаллергены окружающей среды.

- Аллергический ринит
- Локальный аллергический ринит
- Профессиональный ринит (*Ig-E зависимый вариант*)



Аллергический ринит – это Ig-E зависимое хроническое воспаление слизистой оболочки носа, триггером для которого являются аэроаллергены окружающей среды.

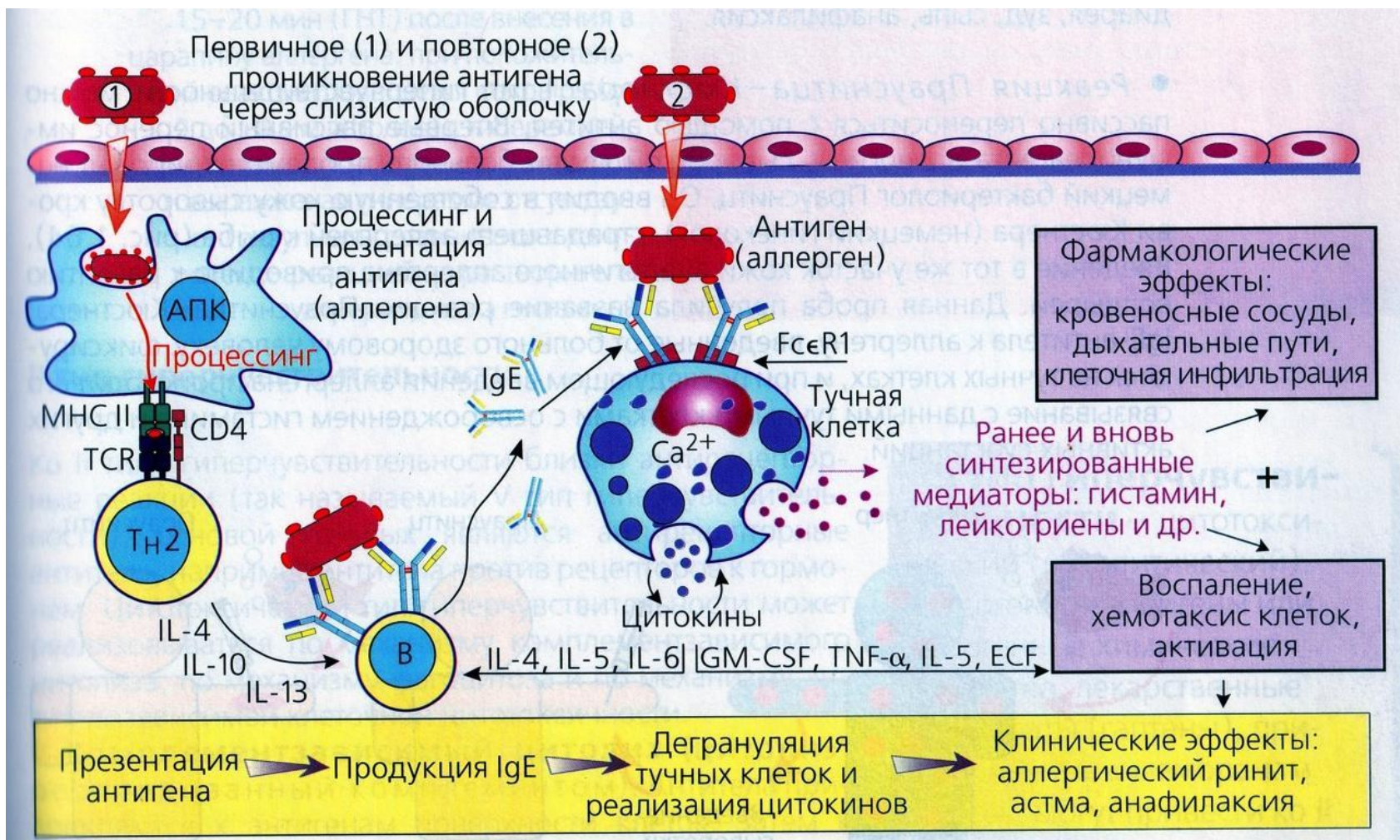


Рис. 1.63. Механизм I типа гиперчувствительности:

1 – первичное поступление аллергена; 2 – повторное поступление аллергена

Диагностика аллергического ринита

Жалобы, анамнез

Клиническое исследование

**Аллергологическая диагностика:
кожные пробы с аллергенами,
определение специфических IgE антител,
назальный провокационный тест**

Диагностика аллергического ринита

Жалобы, анамнез

наследственность
цикличность
бытовой анамнез
эффект элиминации

Приступы чихания
Обильные водянистые выделения
из носа
Затруднение носового дыхания
Риноконъюнктивальный синдром,
Саднение, першение глотки,
Заложенность ушей,
Слабость, попливость, тахикардия,
Лихорадка,
Приступообразный кашель,
Крапивница.

Диагностика аллергического ринита

Жалобы, анамнез

Клиническое исследование

**Аллергологическая диагностика:
кожные пробы с аллергенами,
определение специфических IgE антител,
назальный провокационный тест**

Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management

Carmen Rondón, MD, PhD,^a Paloma Campo, MD, PhD,^a Alkis Togias, MD, PhD,^b Wytse J. Fokkens, MD, PhD,^c Stephen R. Durham, MD, PhD,^d Desmond G. Powe, PhD,^e Joaquim Mullol, MD, PhD,^f and Miguel Blanca, MD, PhD^a *Málaga and Barcelona, Spain, Bethesda, Md, Amsterdam, The Netherlands, and London and Nottingham, United Kingdom*

Local allergic rhinitis (LAR) is a localized nasal allergic response in the absence of systemic atopy characterized by local production of specific IgE (sIgE) antibodies, a T_H2 pattern of mucosal cell infiltration during natural exposure to aeroallergens, and a positive nasal allergen provocation test response with release of inflammatory mediators (tryptase and eosinophil cationic protein). Although the prevalence remains to be established, a number of patients previously given a diagnosis of nonallergic rhinitis or idiopathic rhinitis are now being classified as having LAR. Culprit allergens responsible include house dust mite, grass and olive pollens, and many others. For the diagnosis of LAR, neither skin prick testing nor determination of the presence of serum sIgE antibodies is useful, and a nasal allergen provocation test is needed to identify the culprit allergen or allergens. In a certain proportion of cases, local sIgE can be detected, and conjunctivitis, asthma, or both can be associated. Whether patients with LAR will have systemic atopy in the future is a matter of debate. Further studies are needed for examine the prevalence of this phenomenon in different areas, to improve the diagnostic methods to better identify these patients, and to develop therapeutic approaches, including the use of immunotherapy. (*J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.)

Key words: Allergic rhinitis, eosinophil cationic protein, entopy, local allergic rhinitis, local specific IgE, nasal polyps, nonallergic rhinitis, nasal allergen provocation test, tryptase

Abbreviations used

AR:	Allergic rhinitis
ECP:	Eosinophil cationic protein
FLC:	Free light chain
HDM:	House dust mite
IR:	Idiopathic rhinitis
LAR:	Local allergic rhinitis
NAPT:	Nasal allergen provocation test
NAPT-S:	Nasal allergen provocation test with a single aeroallergen
NAR:	Nonallergic rhinitis
NARES:	Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome
SCIT:	Specific subcutaneous immunotherapy
sIgE:	Specific IgE
SPT:	Skin prick test

Since the first evidence reported by Huggins and Brostoff¹ in 1975, further research has supported the concept of local production of IgE antibodies in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis (AR)²⁻⁴ and nonallergic rhinitis (NAR).⁵⁻⁹ These findings have been furthered with the identification of local allergic rhinitis (LAR)^{1,5-9} as a condition involving a localized nasal allergic response in the absence of systemic atopy; “entopy” was the first term used to describe this phenomenon.⁷ This entity is characterized by the following: local production of sIgE antibodies,^{1,8,9} a T_H2 pattern of mucosal cell infiltration during natural exposure to aeroallergens,^{5,7,10} and a positive response to nasal specific al-

Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management

Carmen Rondón, MD, PhD,^a Paloma Campo, MD, PhD,^a Alkis Togias, MD, PhD,^b Wytske J. Fokkens, MD, PhD,^c Stephen R. Durham, MD, PhD,^d Desmond G. Powe, PhD,^e Joaquim Mullol, MD, PhD,^f and Miguel Blanca, MD, PhD^g *Málaga and Barcelona, Spain, Bethesda, Md, Amsterdam, The Netherlands, and London and Nottingham, United Kingdom*

- ЛАР – местный аллергический ответ слизистой оболочки носа при отсутствии системных проявлений атопии. Характеризуется местной продукцией специфического IgE и формированием иммунного ответа по Th 2 – типу под воздействием аэроаллергенов.
- Обнаружение специфического IgE в СОН
- Повышение количества тучных клеток и рецепторов к IgE в слизистой носа, а также повышение триптазы, эозинофильного катионного белка
- Прик-тест и определение специфического IgE в сыворотке крови - отрицательны.
- Назальный провокационный тест – положительный (с высвобождением триптаз и эозильного катионного протеина).

Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis

Carmen Rondón, MD, PhD,^a Paloma Campo, MD, PhD,^a Maria Angeles Zambonino, MD,^a
Natalia Blanca-Lopez, MD, PhD,^b Maria J. Torres, MD, PhD,^a Lidia Melendez, BS,^c Rocio Herrera, BNurs,^c
Rosa-Maria Guéant-Rodriguez, MD, PhD,^d Jean-Louis Guéant, MD, PhD,^d Gabriela Canto, DM, PhD,^b and
Miguel Blanca, MD, PhD^a *Madrid and Malaga, Spain, and Nancy, France*

Background: Local allergic rhinitis (LAR) is a common disease that affects 25.7% of the rhinitis population and more than 47% of patients previously diagnosed with nonallergic rhinitis. Whether LAR is the first step in the natural history of allergic rhinitis (AR) with systemic atopy or a consistent entity is unknown.

Objective: The aim was to evaluate the natural history of a population with LAR of recent onset and the development of AR and asthma.

Methods: A prospective 10-year follow-up study with initial cohorts of 194 patients with LAR of recent onset and 130 healthy controls is being undertaken. A clinical-demographic questionnaire, spirometry, skin prick test, and specific IgE to aeroallergens were done yearly. Nasal allergen provocation tests with *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria alternata*, *Olea europea*, and a mix of grass pollen were performed at baseline and after 5 years.

Results: At disease onset, most of the patients with LAR had moderate-to-severe persistent-perennial rhinitis; conjunctivitis and asthma were the main comorbidities (51.1% and 18.8%, respectively), and *D pteronyssinus* was the most relevant aeroallergen (51.1%). After 5 years of follow-up, a worsening of rhinitis was detected in 26.2%, with an increase in symptom persistence and severity, and new associations with conjunctivitis and asthma. Atopy was detected by skin prick test and/or serum specific-IgE in patients with LAR (6.81%) and in controls (4.5%).

Conclusions: This study shows a similar rate of development of systemic atopy in LAR and controls, which suggests that LAR is an entity well differentiated from AR. To determine the natural course of LAR more precisely, this study is in progress to complete 10 years of follow-up. (*J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1026-31.)

Abbreviations used

AR: Allergic rhinitis
DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*
LAR: Local allergic rhinitis
NAPT: Nasal allergen provocation test
sIgE: Specific IgE
SPT: Skin prick test
VAS: Visual analog scale

Different studies have shown that local allergic rhinitis (LAR) is a common allergic respiratory disease in the rhinitis population. The prevalence in adult patients with rhinitis has reached 25.7%¹ and exceeded 47% in patients previously diagnosed with nonallergic rhinitis.²⁻⁶ Studies in progress have shown similar data in different populations.^{7,8} The clinical and immunologic characteristics of LAR show that the majority of patients with LAR and patients with allergic rhinitis (AR) have persistent perennial rhinitis symptoms, frequently associated with conjunctivitis and asthma, and more than 36% of subjects with LAR report rhinitis onset in childhood.¹ The immunologic phenotype of LAR is characterized by local production of specific IgE (sIgE),^{4,5,9,10} a nasal cellular T_H2 immune response during natural exposure to aeroallergens^{3-5,11,12} and a positive response to nasal allergen provocation test (NAPT)^{1,2,4-10} with a negative skin prick test (SPT) and nondetectable serum sIgE. In addition, local production of sIgE, as well as tryptase and eosinophil cationic protein release, occurs after allergen challenge.^{9,10} Important studies also have demonstrated an increase in local free light chain expression in nasal mucus of patients with


Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management

Carmen Rondón, MD, PhD,^a Paloma Campo, MD, PhD,^a Alkis Togias, MD, PhD,^b Wytske J. Fokkens, MD, PhD,^c Stephen R. Durham, MD, PhD,^d Desmond G. Powe, PhD,^e Joaquim Mullol, MD, PhD,^f and Miguel Blanca, MD, PhD^a *Málaga and Barcelona, Spain, Bethesda, Md, Amsterdam, The Netherlands, and London and Nottingham, United Kingdom*

- Когортное исследование на протяжении 10 лет
- 2 группы больных: 196 больных ЛАР и 130 здоровых людей.
- Методы исследования: анкета, спирометрия, прик-тест, определение специфических IgE антител, назальный провокационный тест.
- Через 10 лет появились признаки системного аллергического заболевания у 6,8% больных 1 группы и у 4,5% 2 группы.

ЭНТОПИЯ

Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of entopy: does allergy exist in nonallergic rhinitis?



Joseph P. Forester, DO,** and Christopher W. Calabria, MD*

Objective: To review research regarding locally produced IgE and its impact on patients with chronic rhinitis.

Data Sources: PubMed search with the following keywords: *entopy, local IgE, nonallergic rhinitis, idiopathic rhinitis, vasomotor rhinitis, and allergic rhinitis.*

Study Selection: Articles were selected based on their relevance to entopy and locally produced IgE and its clinical effect and relationship to idiopathic rhinitis (IR).

Results: Local IgE has been found in a variety of tissues, including nasal and bronchial mucosa. IgE is produced in these local tissues and not simply the product of migration to the tissue from regional lymphoid tissue or blood. Local IgE has been identified in most of both atopic and nonatopic asthmatic patients and allergic rhinitis patients. Up to 40% of patients with IR and a positive nasal provocation test result have evidence of locally produced IgE, which has been coined entopy. Although patients with allergic rhinitis and IR show similar inflammatory patterns with increased activated mast cells, eosinophils, and T-cell subsets in some studies, other studies on IR patients are conflicting with regard to both inflammation and allergen-specific nasal provocation test results.

Conclusion: The concept of local allergy in IR patients is both intriguing and controversial. Studies have reported conflicting results, and currently there is no single best test to evaluate for entopy. It is known that there are a large number of IR patients for whom current treatment regimens are suboptimal. Therefore, further research elucidating the mechanisms of IR and the concept of localized IgE are needed to optimally diagnose this condition and treat this group of patients.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:249–256.

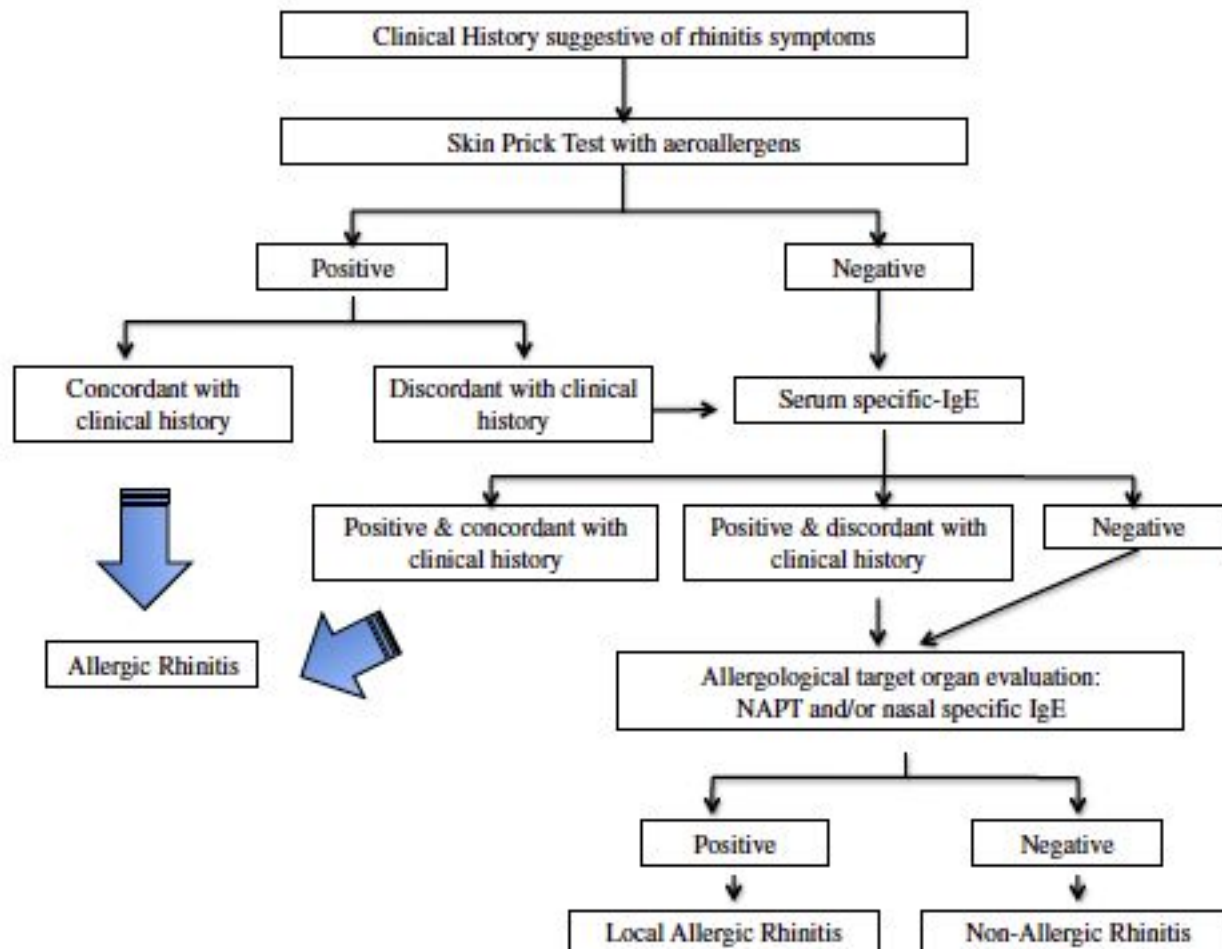
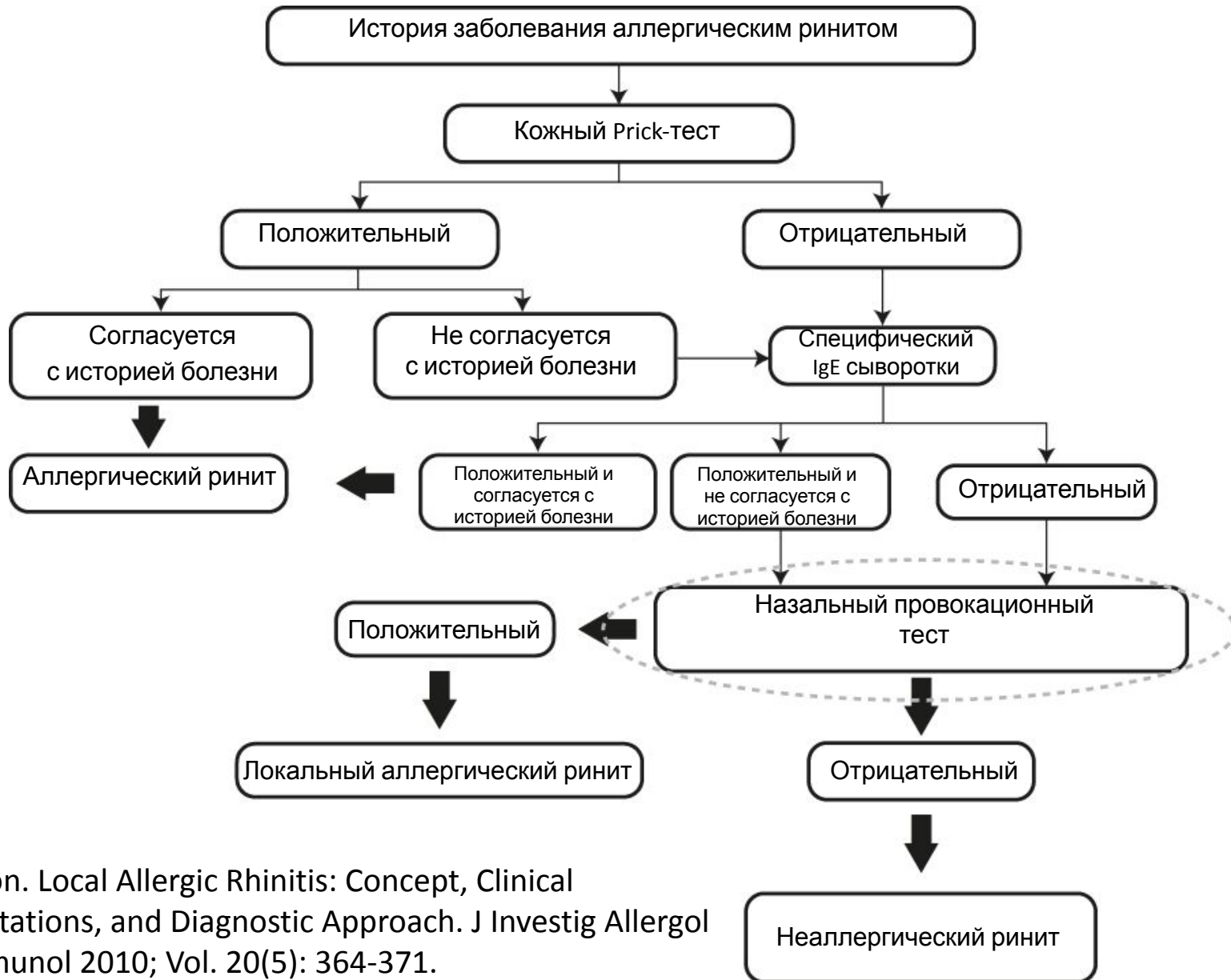


FIG 2. Diagnostic approach in patients with LAR. Adapted from Rondón et al.¹⁵

Алгоритм диагностики ринита



C Rondón. Local Allergic Rhinitis: Concept, Clinical Manifestations, and Diagnostic Approach. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; Vol. 20(5): 364-371.

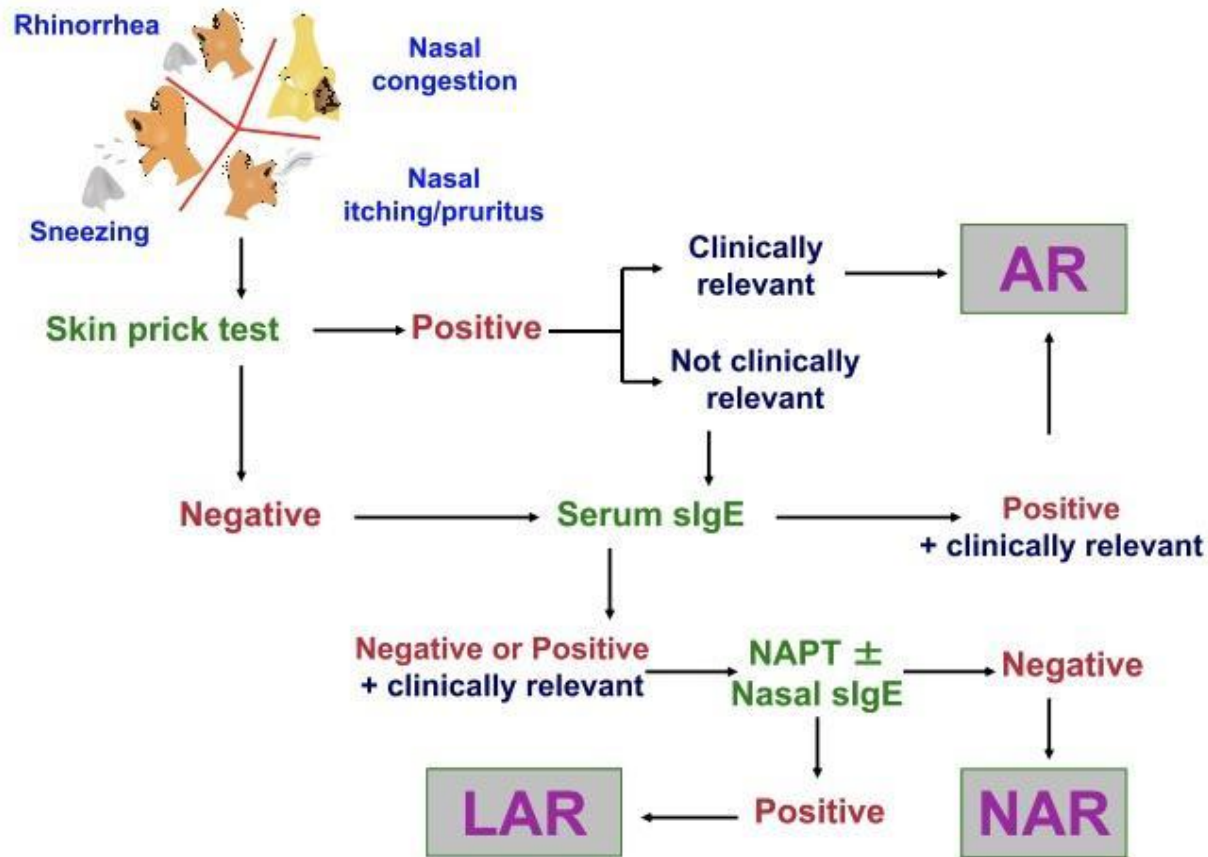
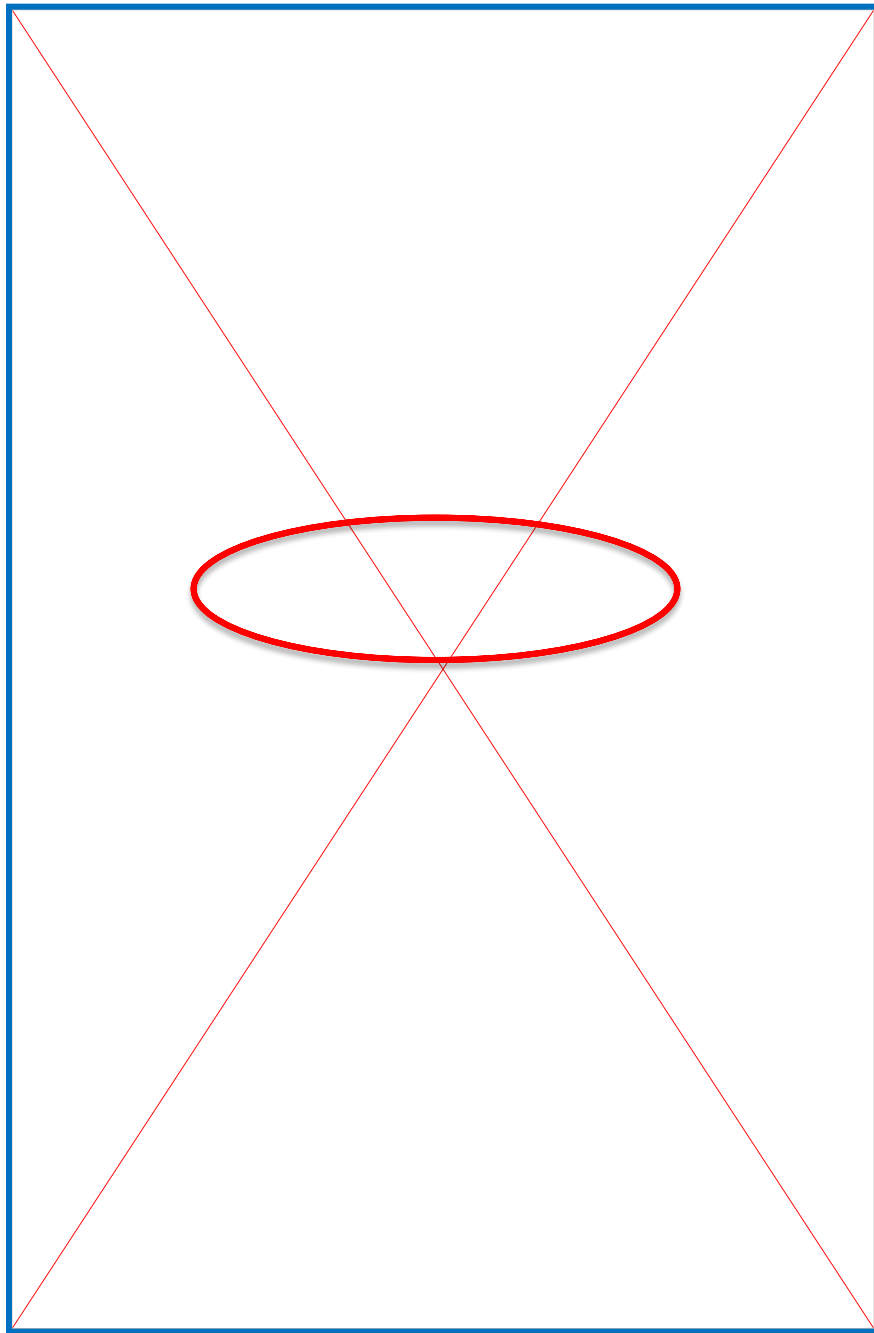
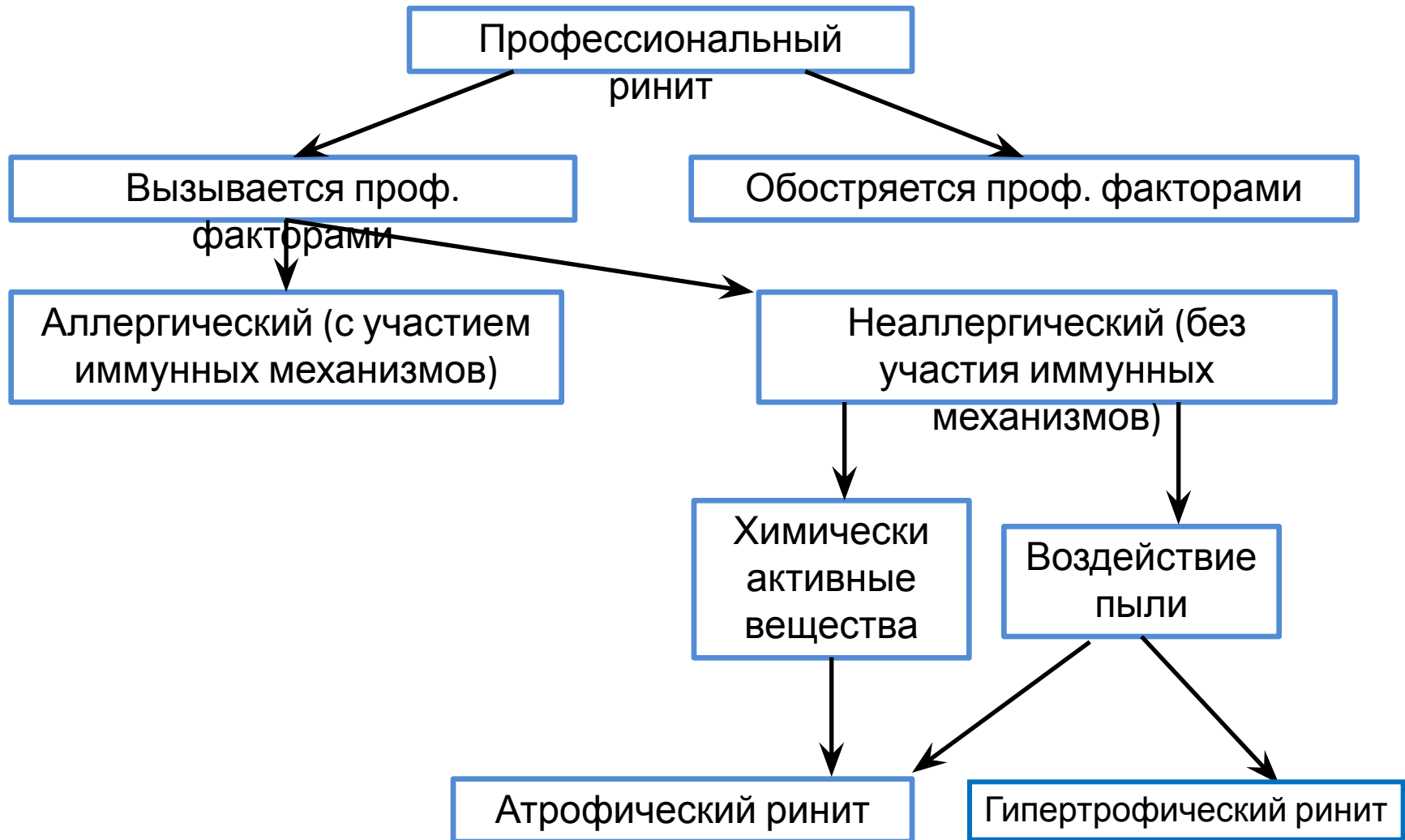


FIGURE 1. Algorithm to assess the differential diagnosis of major rhinitis phenotypes. *AR*, Allergic rhinitis; *LAR*, local allergic rhinitis; *NAPT*, nasal allergen provocation test; *NAR*, nonallergic rhinitis.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИНИТ





Лечение аллергического ринита

- Элиминация аллергенов

- СИТ

- Медикаментозное лечение:

антигистаминные препараты

кортикостероиды

антилейкотриеновые препараты

моноклональные антитела

Симптоматическая терапия - назальные

деконгестанты

топические
системные

ARIA 2008: рекомендации по лечению АР



Лечение аллергического ринита

Симптомы	Медиаторы воспаления	Таблетированные антигистаминные препараты	Назальные антигистаминные препараты	ИГКС	Сосудосуживающие	Кромоны
Ринорея	гистамин, лейкотриены (ЛТС4, ЛТД4)	++	++	+++	-	+
Чиханье	гистамин, лейкотриены (ЛТС4, ЛТД4), триптаза	++	++	+++	-	+
Зуд	гистамин, триптаза, простагландин Д2	++	++	++	-	+
Заложенность носа	лейкотриены (ЛТС4, ЛТД4), простагландин Д2, кинины, интерлейкины (IL-4, IL-5), гистамин, PAF	-	-	+++	-	+

Антигистаминные препараты 1 поколения

- Димедрол
(дифенгидрамин)
- Фенистил
(диметинден)
- Тавегил
(клемастин)
- Диазолин
(мебгидролин)
- Супрастин
(хлоропирамин)
- Перитол
(ципргептадин)
- Пипольфен
(прометазин)

Особенности побочных фармакологических эффектов:

- Недостаточно высокая избирательность блокады H₁ рецепторов и сродство к ним
- Блокируют холинергические рецепторы, адренергические и серотониновые рецепторы
- Проникают через гемато-энцефалический барьер (седативный эффект, влияние на психомоторные функции)
- Оказывают хинидиноподобный эффект на сердечную мышцу
- Вызывают повышение аппетита
- Требуют многократного приема в связи с короткой продолжительностью действия
- Формируют тахифилаксию

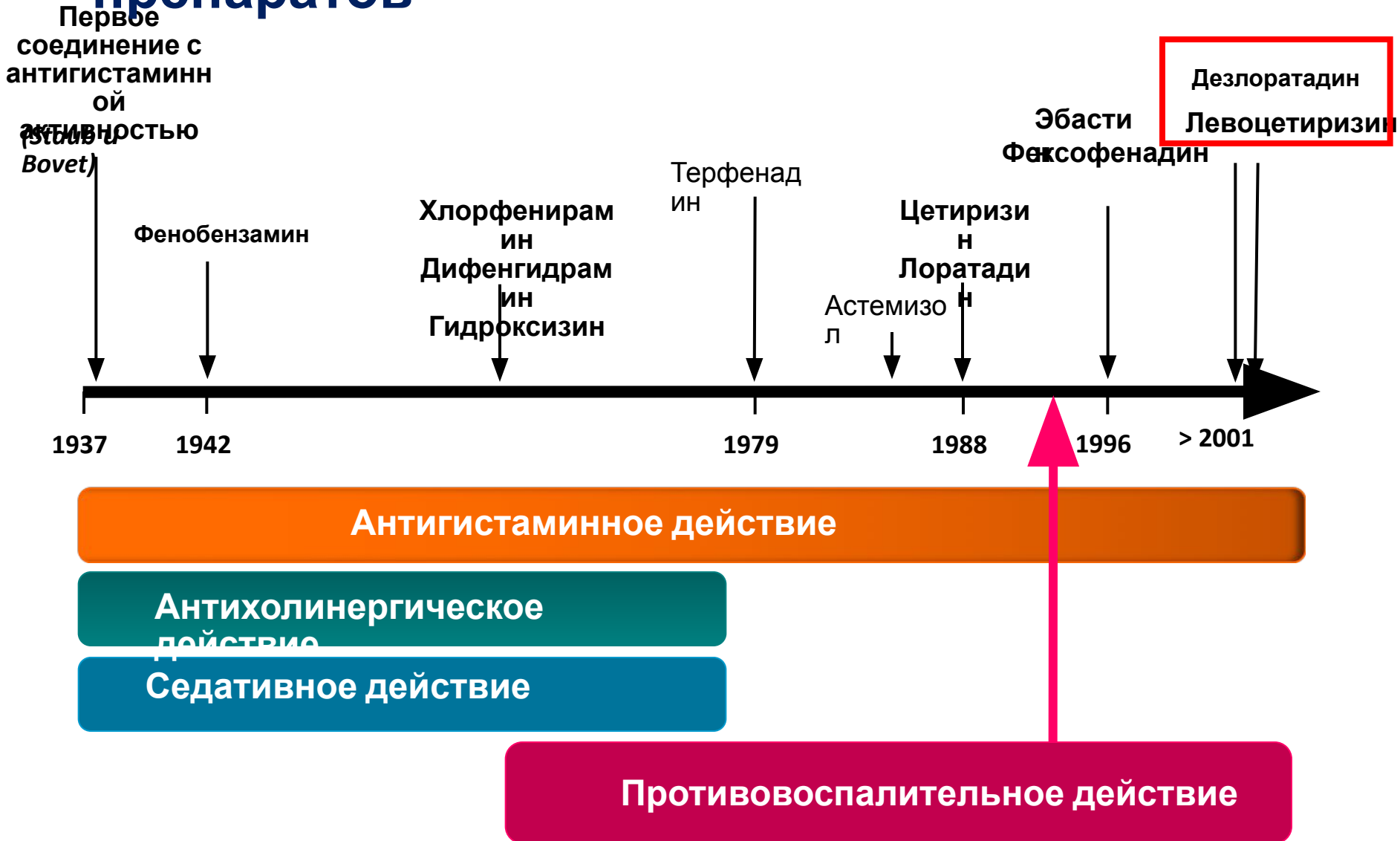
Антигистаминные препараты 2 поколения

- Зиртек
(цетиризин)
- Кестин
(эбастин)
- Кларитин
(лоратадин)
- Телфаст
(фексофенадин)
- Эриус
(дезлоратадин)
- Рупафин
(рупатадин)

Основные преимущества:

- ✓ Быстрое начало действия
- ✓ Достаточная продолжительность действия
- ✓ Отсутствие блокады других типов рецепторов
- ✓ Непроходимость через гемато-энцефалический барьер
- ✓ Отсутствие связи абсорбции с приемом пищи
- ✓ Отсутствие тахифилаксии

Эволюция группы антигистаминных препаратов



Наиболее значимые различия между антигистаминными средствами разных поколений

Активные
метаболиты
препаратов II
поколения

II
поколение

I
поколен
ие

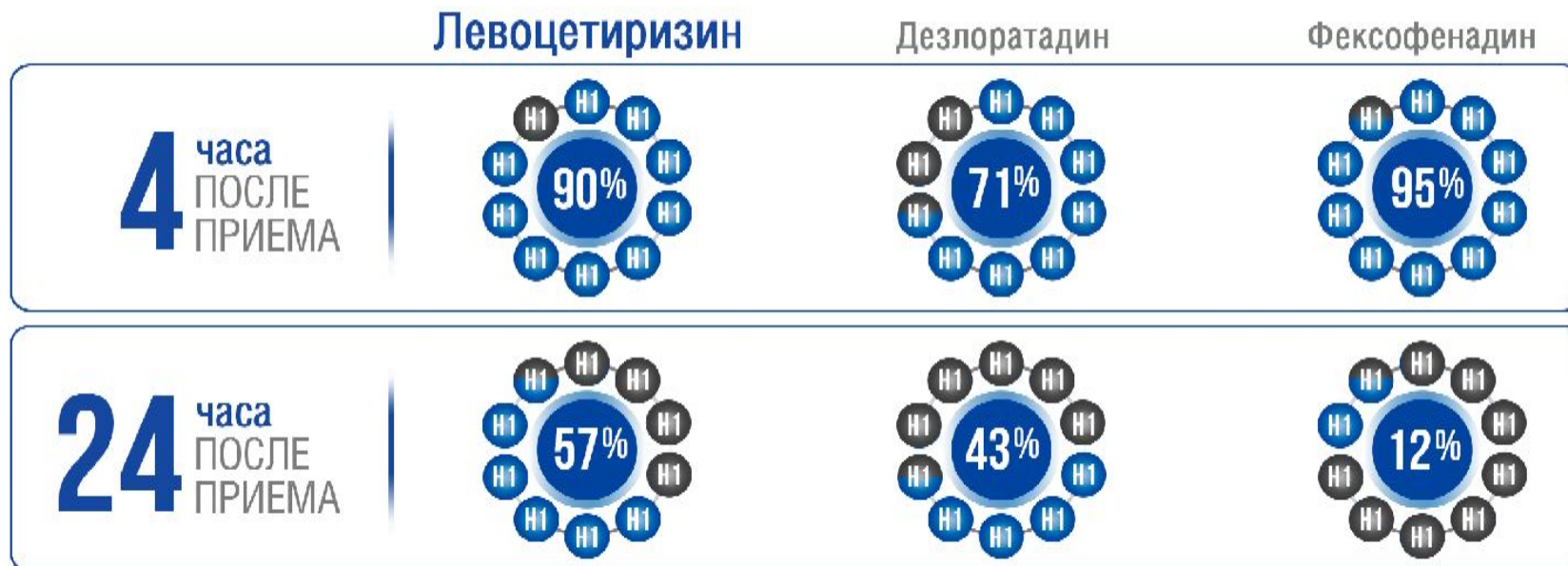
Избирательность по действию на H_1 -рецепторы

Угнетающее действие на ЦНС

Продолжительность действия

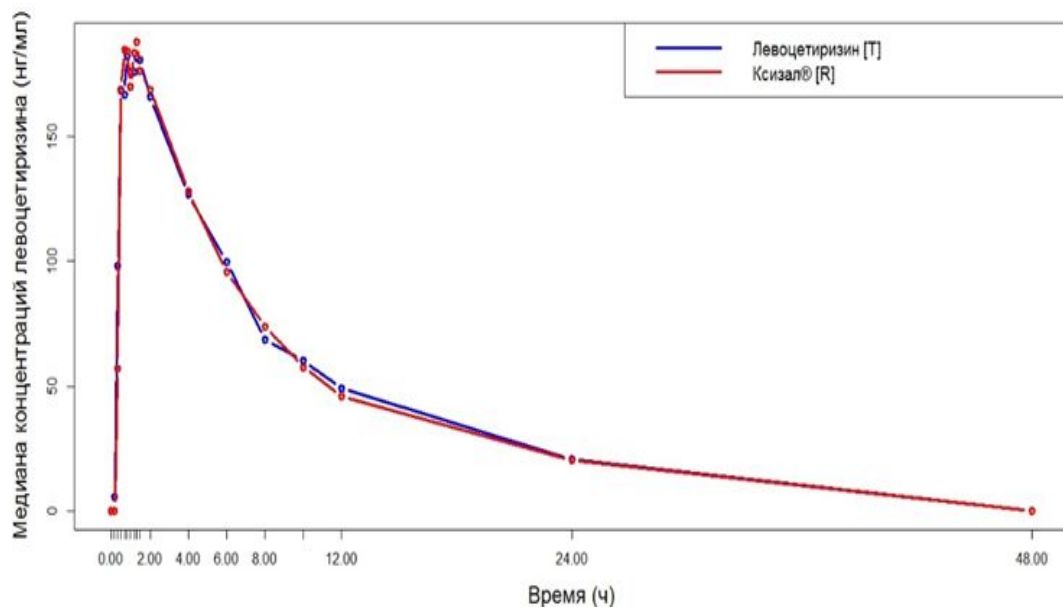
Вероятность лекарственных взаимодействий

Левоцетиризин обладает самой высокой аффинностью к H1-рецепторам¹



1. Jauregui I., Ferrer M., Montoro J et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. J Investing Allergol Clin Immunol, 2007, 17 (Suppl.2): 41-52

Аллервэй биоэквивалентен оригинальному препарату левоцетиризина



Рандомизированное, открытое, сбалансированное, двухкомпонентное, двухпериодное, перекрестное, с однократным приемом препарата исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди'с Лаботорис Лтд.», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин), производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария), в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, на здоровых взрослых добровольцах натошак, DRL_RUS/MDR/KCT/2014/LCZN.

Аллервэй доступный препарат в классе «новейших» АГП³

Для 30% пациентов цена определяющий фактор в выборе препарата^{1,2}



Сравнивают цены в интернете



Важно соотношение цена-качество



В поиске более дешевых аналогов препаратов

Средняя стоимость препарата в аптеке³

Эриус 5 мг №10	Ксизал 5 мг №10	Никсар 20 мг №10	Кестин 10 мг №10	Аллервэй й 5 мг №10
641 руб	528 руб.	348 руб	267 руб	240 руб.

1. Источник: Synovate Comcon, Medi-Q «Мнение практикующих врачей», Осень 2015
2. Moore RA, et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9.

3. Данные сайта apteka.ru
2.10.2020

Аллервэй (левоцетиризин): способ применения и дозы

Взрослые и дети от 6 лет: Суточная доза **5 мг (1 таблетка)** однократно :

- **интермиттирующий ринит** - продолжительность лечения зависит от длительности симптоматики.
- **Лечение персистирующего ринита** может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов.

Имеется клинический опыт непрерывного приема левоцетиризина у взрослых пациентов до 6 месяцев (**исследование XPERT**)

Фринозол

Оригинальный комбинированный спрей с двойным механизмом действия для лечения ринита и синусита любой этиологии.

Фармгруппа: Противоаллергическое средство комбинированное

МНН: **фенилэфрин+цетиризин**

(H1-гистаминовых рецепторов блокатор + альфа-адреномиметик).

Форма выпуска: спрей назальный 15 мл





ФРИНОЗОЛ - ФОРМУЛА СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ!

ФЕНИЛЭФРИН

Сосудосуживающее действие

2,5 мг

1 ЗАЛОЖЕННОСТЬ

ЦЕТИРИЗИН

Противоаллергическое действие

2,5 мг

2 ЗУД

3 ЧИХАНИЕ

4 ОТЁЧНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ

ФЕНИЛЭФРИН:

«Мягкий» сосудосуживающий компонент, воздействующий только на α-1 адренорецепторы

ЦЕТИРИЗИН:

Современный антигистаминный компонент, блокатор H1-гистаминовых рецепторов

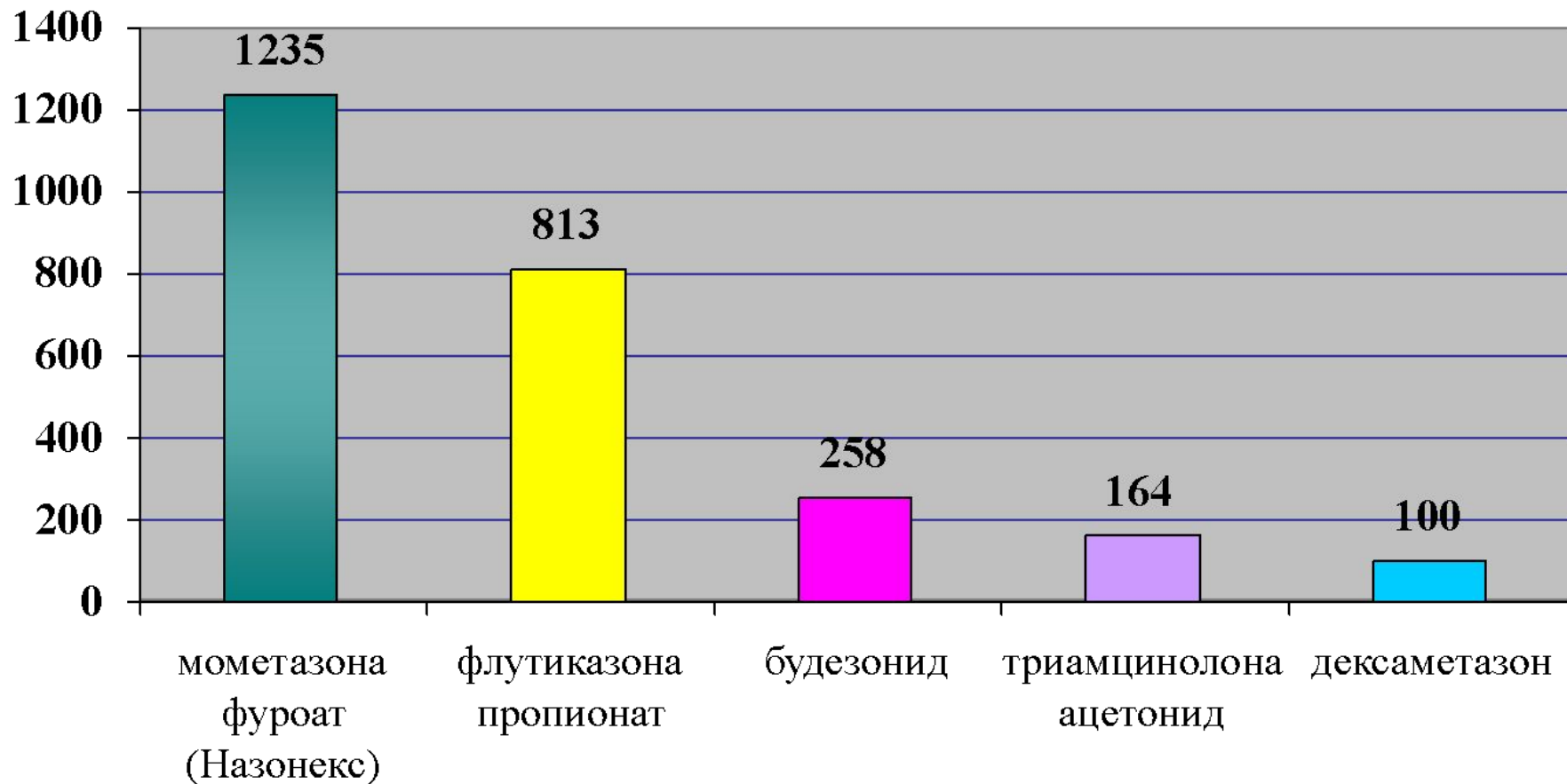


СИНЕРГИЗМ 2-Х ДЕЙСТВИЙ ПРОТИВ 4-Х СИМПТОМОВ РИНИТА...

Интраназальные глюкокортикостероиды в России

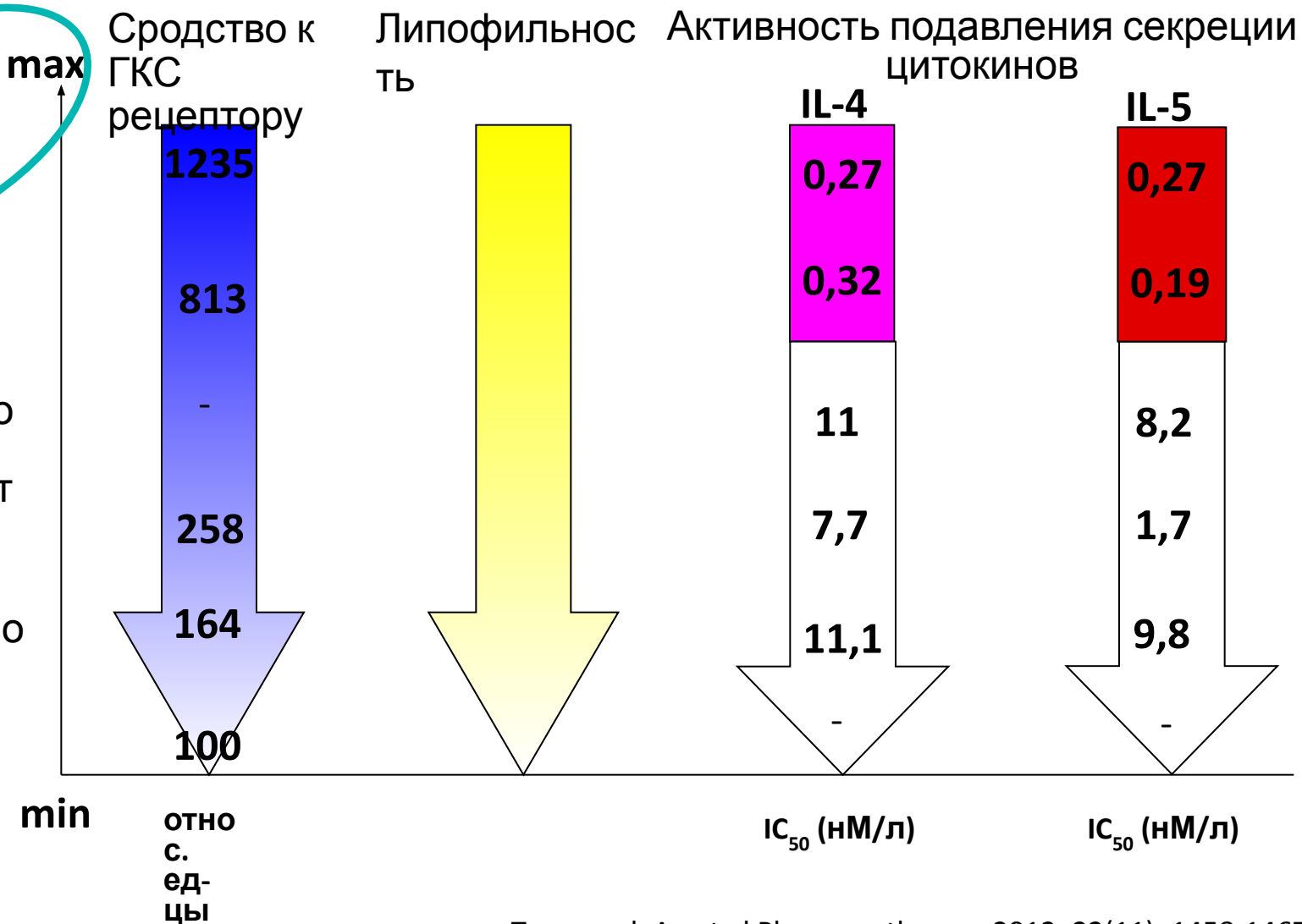
- Беклометазона дипропионат (беконазе)
- Будесонид (тафен назаль, ринокорт)
- Флутиказона пропионат (фликсоназе)
- Флутиказона фуроат (*авамис*)
- Мометазона фуроат (назонекс, нозефрин)
- Ciclesonide (Omnaris) – одобрен в США

Степень сродства (афинности) кортикостероидов к ГКС-рецептору



Мометазон обладает мощным местным действием

Мометазон а фуроат
 Флутиказон а пропионат
 Беклометазон а дипропионат
 Будезонид
 Триамцинолон а ацетонид
 Дексаметазон



Мометазон - лидер по системной безопасности среди ГКС.

Группа ГКС-спреев неоднородна и различается по биодоступности:

ГКС спрей, МНН	Мометазона фуроат	Флутиказона пропионат	Флутиказона фуроат	Беклометазон	Будесонид
Бренды	Назонекс, Нозефрин®	Фликсоназе® Назарел®	Авамис®	Насобек®	Тафен®
Биодоступность	0,1-1%	1%	0,5-1%	30-60%	20-30%
Риски нежелательных системных эффектов	нет ✓	нет	нет	есть	есть
Системная безопасность	высокая	высокая	высокая	низкая	низкая
Аллергический ринит в показаниях	С 2 ЛЕТ ✓	С 4 лет	С 2 лет	Только с 6 лет	Только с 6 лет
Синусит, ринсинусит в показаниях	Да, с 12 лет ✓	Нет	Нет	Нет	Нет
Полипоз носа в показаниях	ДА, с 18 лет ✓	Нет	Нет	Нет	Да

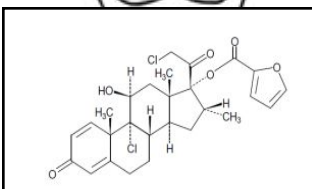
- Мометазон - лидер по безопасности, применяется у взрослых и детей.
- Доказана эффективность и безопасность мометазона при синуситах.

томогана фуррат макрокинетики се тога в себе нужные фармакокинетические характеристики

Высокое связывание с белками плазмы
Уменьшение риска побочных эффектов

Высокая липофильность
Быстрое начало действия
Пролонгированное действие

Низкая биодоступность
Уменьшение риска побочных эффектов



Высокая аффинность
Увеличение противовоспалительной активности
Меньшая доза для достижения клинического результата

Короткий период полувыведения
Уменьшение риска побочных эффектов

только для внутреннего пользования

RESP 12342401-005

НОЗЕФРИН® -

первый **российский** мометазон в форме спрея для лечения синусита, аллергического ринита и полипоза носа.

№ РУ: ЛП-003402

МНН: мометазон

Группа: Глюкокортикоид для местного применения

Форма выпуска: спрей для назального применения
Дозированный, 50 мкг/доза, 120 доз, флакон 18 г

Регистрация: рецептурный препарат, в перечне **ЖНВЛП**,
Регистрационное клиническое исследование показало сопоставимость эффективности с оригинальным препаратом

Области применения:

- оториноларингология
- терапия
- педиатрия
- аллергология



Стоимость курса терапии аллергического ринита

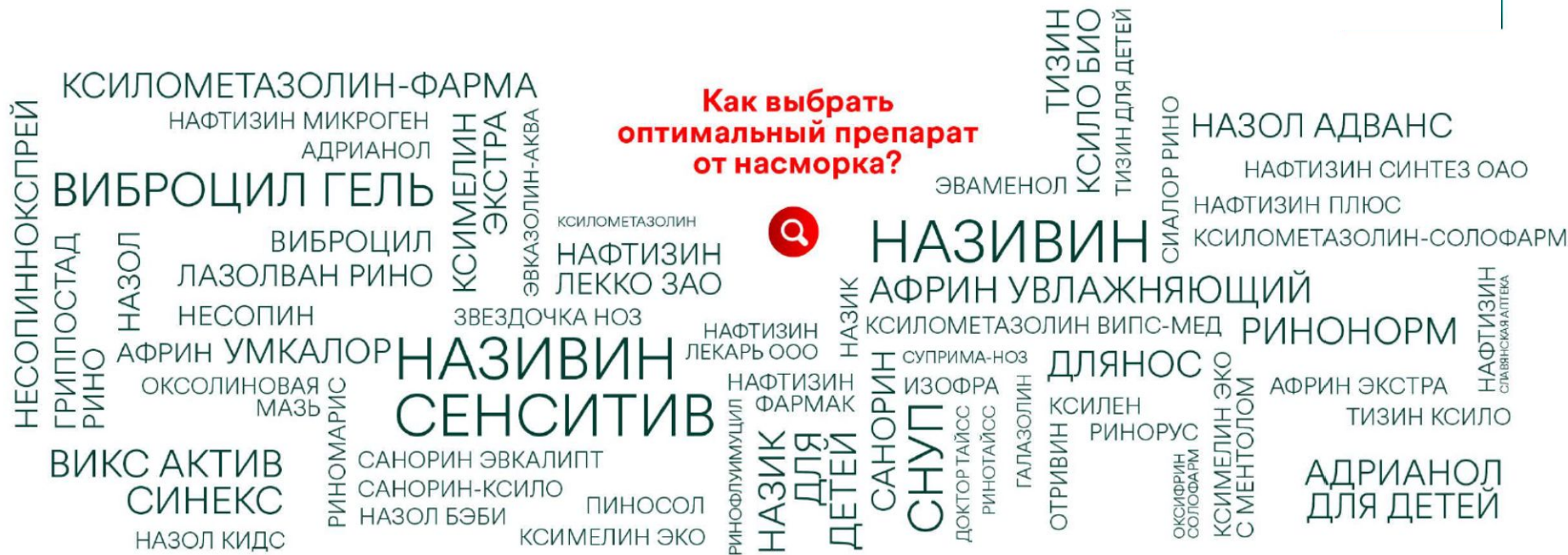
Лечение аллергического ринита	НОЗЕФРИН® (Россия)	Назонекс (США, Бельгия)
Количество доз в упаковке	120 доз 50 мкг/доза	120 доз 50 мкг/доза
Схема применения	1 раз в день по 2 впрыскивания в каждую половину носа	1 раз в день по 2 впрыскивания в каждую половину носа
Суточная доза	200 мкг	200 мкг
Количество дней терапии	30 дней терапии	30 дней терапии
Количество флаконов на курс	1	1
Стоимость месяца терапии	410 рублей	820 рублей



Экономия 410 рубле



ВОПРОС: КАК ВЫБРАТЬ ДЕКОНГЕСТАНТ В МОРЕ ПРЕПАРАТОВ?



РЫНОК ДЕКОНГЕСТАНТОВ В РОССИИ – САМЫЙ ШИРОКИЙ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ

**БОЛЕЕ 65
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

**БОЛЕЕ 165
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

**ПРОДАЖИ В РОССИИ В
2018 ГОДУ более 25
МЛРД РУБЛЕЙ**

Материал для внимания медицинских и фармацевтических работников. Для использования на медицинских конференциях.

По данным розничных продаж IQVIA

Ответ:

- Деконгестант должен быть максимально безвреден для слизистой оболочки носа
- Не должен содержать эксципиентов
- Должен соответствовать возрасту больного

Називин включен в РАДАР 2020 (федеральные рекомендации по лечению аллергического ринита у детей) как деконгестант первой линии для лечения АР у детей всех возрастов, способный усиливать эффективность лечения АР



Таблица 14. Лекарственная форма и дозировки Називин в зависимости от возраста пациента

Називин капли назальные 0,01%	Дети от 0–1 года
Називин капли назальные 0,025%	Дети от 1–6 лет
Називин капли назальные 0,05%	Дети от 6 лет
Називин Сенситив 11,25 мкг/доза	Дети от 1–6 лет
Називин Сенситив 22,5 мкг/доза	Дети от 6 лет

В качестве препарата первой линии рекомендован оксиметазолин (Називин), соответствующий всем требованиям безопасности и эффективности. Називин обладает выраженным и продолжительным эффектом (до 12 часов) и представлен следующими лекарственными формами (**табл. 14**).

Топические деконгестанты в комбинации с кортикостероидами могут усилить действие последних. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали, что в лечении персистирующего АР комбинация флутиказона фууроата и оксиметазолина (**Називин**) 1 раз в сутки на ночь в течение 28 дней обеспечивает эффективность, превосходящую эффективность монотерапии флутиказона фууроата, без последующего развития медикаментозного ринита, а также улучшает качество жизни пациентов [28].

9.3.4. Деконгестанты (сосудосуживающие средства)

В российских и международных согласительных документах назальные деконгестанты при АР рекомендованы в качестве симптоматической терапии. Деконгестанты делятся на две основные группы: для системного и топического (интраназального) применения, причем некоторые из них (фенилэфрин, эпинефрин, эфедрин и др.) могут использоваться как местно (носовые капли и аэрозоли), так и системно. Системные деконгестанты самостоятельно не применяются. Они могут входить в состав комбинированных средств для лечения ОРВИ. Короткие (не более 5–7 дней) курсы лечения топическими деконгестантами назначают для уменьшения сильной заложенности носа при обострении АР и для обеспечения доставки других препаратов (интраназальных антигистаминных и кортикостероидных средств). Они не оказывают влияния на зуд и чихание.

Кратковременное применение деконгестантов не более 5–7 дней необходимо для облегчения носового дыхания на фоне обострения АР или при ОРВИ у детей с АР.

Сосудосуживающие средства классифицируются по длительности действия (табл. 13).

Доказано, что консерванты в составе сосудосуживающих средств способны ингибировать биение ресничек мерцательного эпителия, угнетая мукоцилиарный транспорт. Препараты на основе оксиметазолина без консервантов (*Називин Сенситив* 11,25 и 22,5 мкг доза) практически не оказывают влияния на функцию мерцательного эпителия.

При выборе деконгестанта следует руководствоваться несколькими правилами.

- Обязательное соблюдение дозировки и интервала между приемами препарата в течение суток. Превышение дозировок может приводить к токсическим нежелательным явлениям.
- Деконгестанты должны применяться короткими курсами не более 5–7 дней.
- У детей раннего возраста используют минимальные концентрации (оксиметазолин 0,01%).
- Следует отдавать предпочтение препаратам без консервантов для снижения риска нежелательных явлений.

Деконгестанты следует назначать короткими курсами 5-7 дней для облегчения симптоматики, выбирая наиболее современные и безопасные препараты

Називин Сенситив без консервантов не оказывает негативного воздействия на слизистую носа и соответствует всем требованиям безопасности и переносимости.

Називин капли в минимальной концентрации 0,01% одобрен у детей раннего возраста до 1 года

Таблица 13. Классификация сосудосуживающих средств по длительности действия

Деконгестанты ультракороткого действия	От 30 минут до 2 часов	Эпифедрин, Адреналин
Деконгестанты короткого действия	От 4 до 6 часов	Фенилэфрин, Нафозолин, Тетразолин
Деконгестанты средней продолжительности действия	От 6 до 8 часов	Ксилометазолин
Деконгестанты длительного действия	От 8 до 12 часов	Оксиметазолин (<i>Називин</i>)

МЕТА-АНАЛИЗ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАЗИВИНА (ОКСИМЕТАЗОЛИНА) 0,01% У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 0 ДО 12 МЕСЯЦЕВ (N=638 ДЕТЕЙ)¹⁻²

УСТАНОВЛЕНА ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ВЫСОКОЙ
ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ НАЗИВИНА

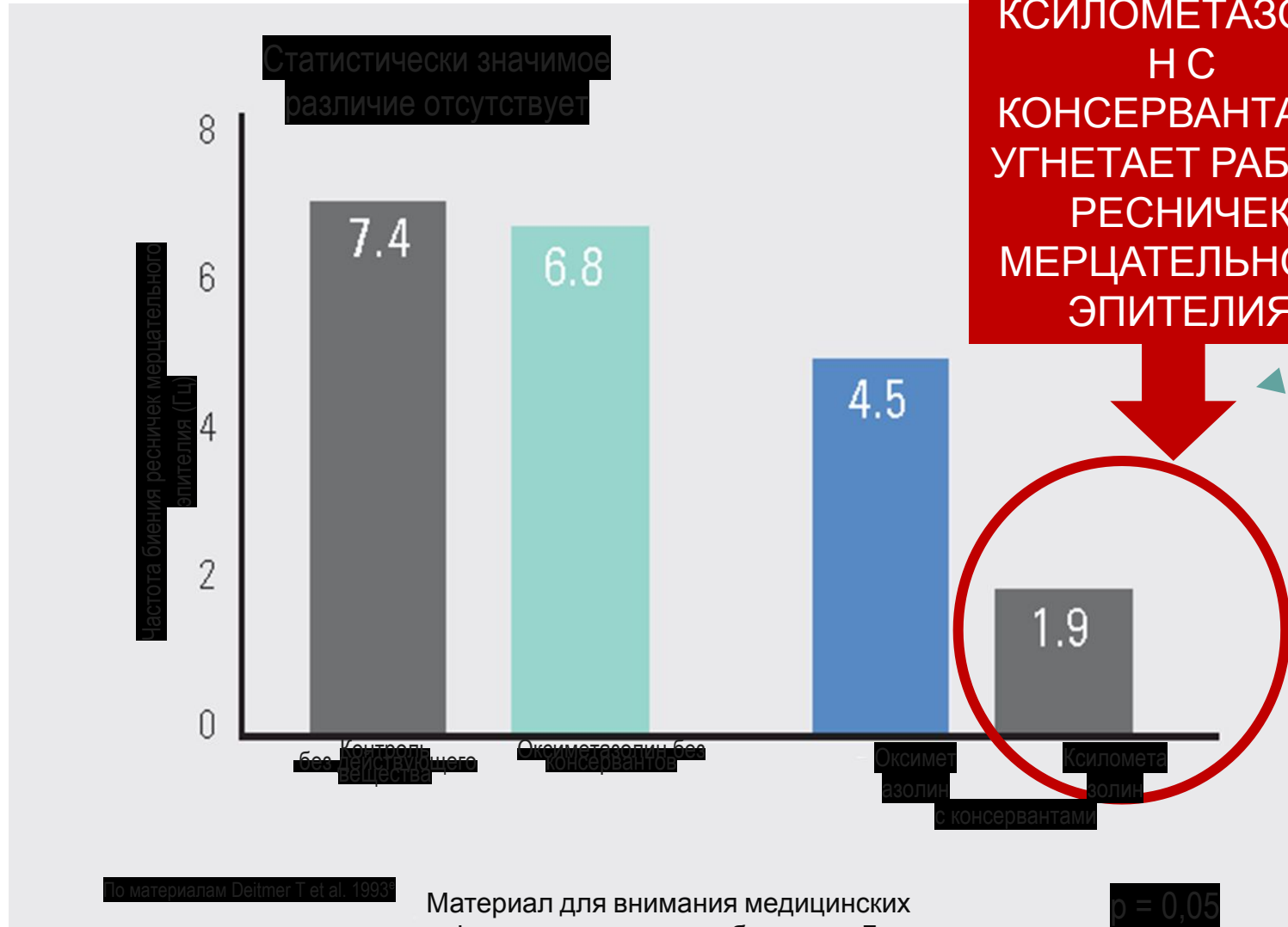


1. Ruggeberg, F. (1974), Clinical trials of oxymetazoline hydrochloride nasal drops for babies (NasivinTM 0,01%), Z. Allg. Med, 1974 (Vol. 11) p. 535-537.

2. Von, S. (2005), Reinecke, Tschaikein M. Untersuchung der Wirksamkeit von Oxymetazolin auf die Rhinitisdauer, MMWFortschritte der Medizin Orginalien, 2005 (Vol. 147) p. 113-118.

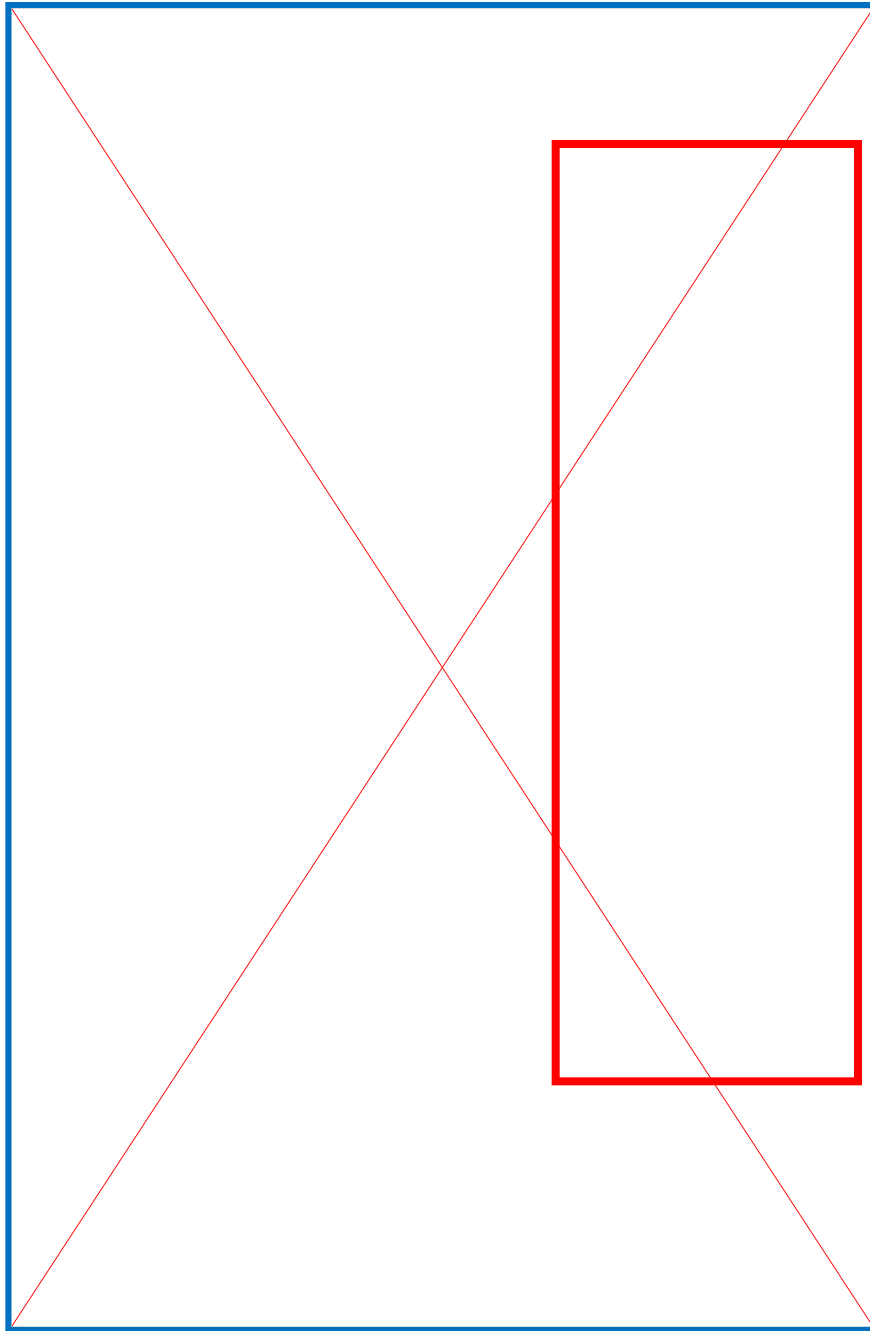
3. А.Л. Заплатников, «Практика педиатра», февраль 2010, с. 54-58

НАЗИВИН СЕНСИТИВ БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ ПРАКТИЧЕСКИ НЕ ВЛИЯЕТ НА ФУНКЦИЮ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ



Материал для внимания медицинских и фармацевтических работников. Для использования на медицинских конференциях.

НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ



Неаллергический ринит

- NARES
- гормональный
- ринит беременных
- эндокринный
- пищевой
- лекарственно-индуцированный
- реактивный-вазомоторный
- идиопатический

Неаллергический эозинофильный респираторный синдром (NARES): что объединяет с АР

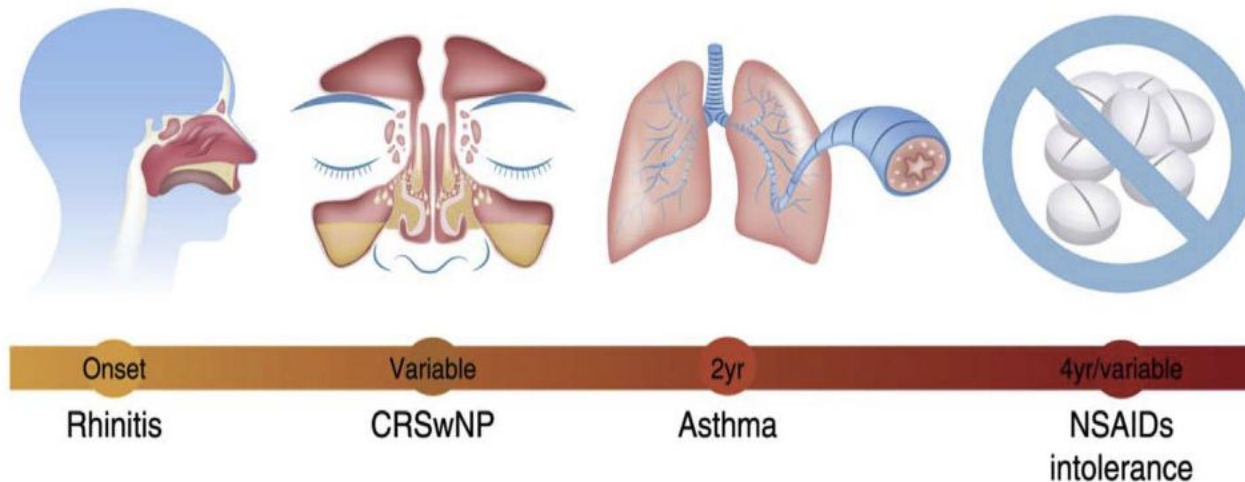
- Классические проявления ринита
- Эозинофилия крови и назального отделяемого
- Эффективность топических стероидов

Различия NARES и аллергического ринита

NARES	АР
Отрицательные кожные пробы с аллергенами	Положительные кожные пробы с аллергенами
Нормальный уровень IgE и отсутствие специфических IgE в сыворотке	Повышенный уровень IgE и наличие специфических IgE в сыворотке
Более высокий уровень ESR	Более низкий уровень ESR
Увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и Г-КСФ	Увеличение продукции ИЛ-5 (при персистирующем АР)
Отсутствие реакции на эндоназальную провокацию с метахолином	Положительная проба с метахолином

Аспириновая респираторная болезнь: последовательность СИМПТОМОВ

- Бронхиальная астма
- Полипозный риносинусит
- Непереносимость препаратов



Rodríguez-Jiménez JK et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory Medicine* 135 (2018) 62–75

Дифференциальная диагностика

	ринорея	чихание	заложенность	зуд	Эозиноф риноцит ограмм	Кожные пробы
Вазомоторный ринит	+	+	+	-	-	-
Аллергический ринит	+	+	+	+	+	+
NARES	+	+	+	+	+	-

ЭНТОПИЯ

Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of entopy: does allergy exist in nonallergic rhinitis?

Joseph P. Forester, DO,** and Christopher W. Calabria, MD*

Objective: To review research regarding locally produced IgE and its impact on patients with chronic rhinitis.

Data Sources: PubMed search with the following keywords: *entopy*, *local IgE*, *nonallergic rhinitis*, *idiopathic rhinitis*, *vasomotor rhinitis*, and *allergic rhinitis*.

Study Selection: Articles were selected based on their relevance to entopy and locally produced IgE and its clinical effect and relationship to idiopathic rhinitis (IR).

Results: Local IgE has been found in a variety of tissues, including nasal and bronchial mucosa. IgE is produced in these local tissues and not simply the product of migration to the tissue from regional lymphoid tissue or blood. Local IgE has been identified in most of both atopic and nonatopic asthmatic patients and allergic rhinitis patients. Up to 40% of patients with IR and a positive nasal provocation test result have evidence of locally produced IgE, which has been coined *entopy*. Although patients with allergic rhinitis and IR show similar inflammatory patterns with increased activated mast cells, eosinophils, and T-cell subsets in some studies, other studies on IR patients are conflicting with regard to both inflammation and allergen-specific nasal provocation test results.

Conclusion: The concept of local allergy in IR patients is both intriguing and controversial. Studies have reported conflicting results, and currently there is no single best test to evaluate for entopy. It is known that there are a large number of IR patients for whom current treatment regimens are suboptimal. Therefore, further research elucidating the mechanisms of IR and the concept of localized IgE are needed to optimally diagnose this condition and treat this group of patients.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:249–256.

Эффективность использования топических кортикостероидов при лечении вазомоторного ринита

Мометазона фууроат эффективен при лечении вазомоторного ринита

- Лопатин А.С., Варвянская А.В. Вазомоторный ринит: патогенез, клиника, диагностика и возможности консервативного лечения. Пульмонология и аллергология 2007; 25 (2): 33-38
- Lundblad L. et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Acta Otolaryngol. 2001; 121 (4): 505-509.

- Важный вывод: даже если Вы ошиблись в диагностике фенотипа ринита, назначение назонекса практически всегда попадет в цель!

Ринит, вызванный медикаментами

Иннервация сосудов СОН



Резистивные сосуды (артериолы) получают смешанную вегетативную иннервацию (адренергическую и холинергическую).

Емкостные сосуды (венулы) – превалируют адренергические структуры (медиатор - норадреналин)

Лекарственно-индуцированный ринит

- НПВС
- α -антагонисты (празозин, фентоламин)
- пресинаптические α_2 -агонисты (клонидин)
- β -антагонисты (атенолол)
- ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин)
- психотропные (хлорпромазин)
- иммуномодуляторы (циклоспорин)
- гормоны (эстрогены)
- антигипертензивные (амилорид, резерпин)
- другие (габапентин)

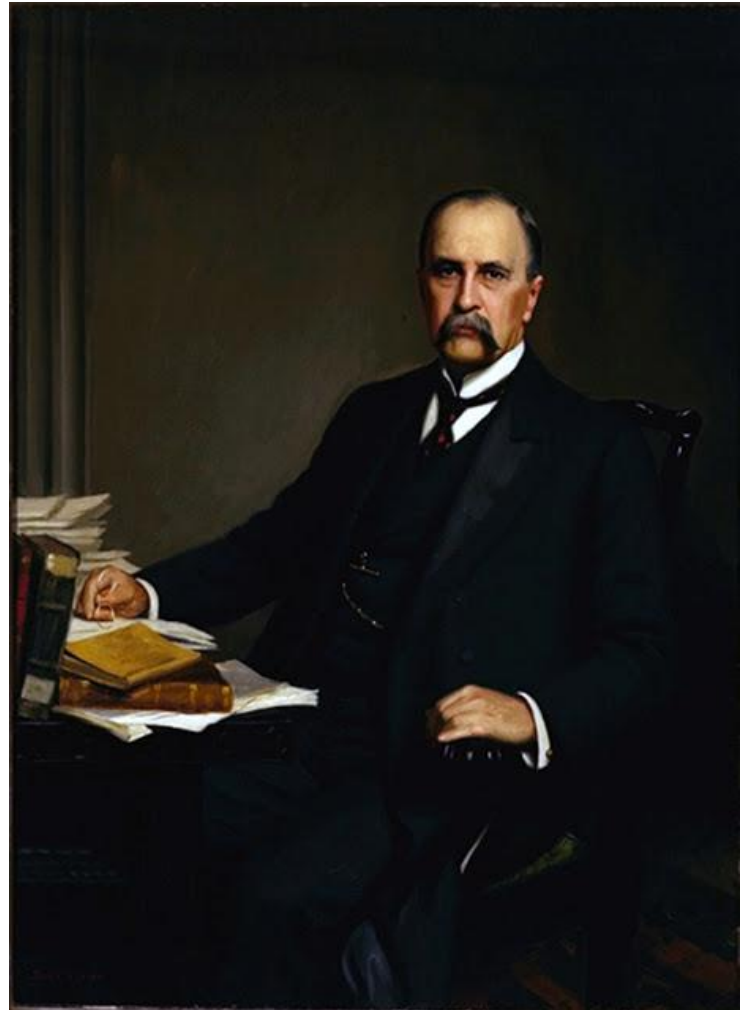
Медикаментозный ринит

- Ринит, вызванный употреблением деконгестантов более 5 дней
- Кокаиновый ринит (вазоконстрикция, тромбозы, воспаление в СОН, сращивание эпителия, возможно развитие срединного деструктивного поражения – дифференцировать с грануломатозными поражениями)
- Ринит, вызванный действием эксципиентов

Алгоритм дифференциальной диагностики различных форм ринита



Медицина – это
наука и
искусство



**Сэр Уильям Ослер (1849 -
1919)**

Благодарю за внимание!