УДК: 616.211-002-089

Исматова Камола Аскаровна – Ph.D., ассистент
Амонов Шавкат Эргашевич – д.м.н., профессор
Шахобов Азимжон Бахромджон огли – магистрант
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИСТАМИННАЯ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аннотация. *Хронический риносинусит с носовыми полипами (ХРСнП) остаётся одной из наиболее сложных форм воспалительных заболеваний околоносовых пазух вследствие высокой частоты рецидивов даже после хирургического лечения. Функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (FESS) является стандартом хирургической коррекции, однако не устраняет иммуновоспалительные механизмы заболевания. В статье представлен обзор современной литературы, посвящённой патогенетическому обоснованию и клинической целесообразности применения комбинированной терапии левоцетиризином и монтелукастом в послеоперационном лечении полипозного гайморита. Анализируются данные о роли гистамина и цистеиниловых лейкотриенов в поддержании хронического воспаления, а также результаты клинических исследований, посвящённых использованию антагонистов лейкотриеновых рецепторов и антигистаминных препаратов у пациентов с ХРСнП.*

Ключевые слова: *хронический риносинусит с носовыми полипами, FESS, левоцетиризин, монтелукаст, послеоперационное лечение, рецидив.*

Ismatova Kamola Asqarovna – Ph.D., assistent
Amonov Shavkat Ergashevich – t.f.d., professor
Shaxobov Azimjon Baxromjon o‘g‘li – magistrant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

POLIPOZLI RINOSINUSIT BILAN OG‘RIGAN BEMORLARNI JARROHLIKDAN KEYINGI DAVRIDA KOMBINATSIYALANGAN ANTIGISTAMIN VA ANTILEYKOTRIEN DAVO: ADABIYOTLAR SHARHI

Annotatsiya. *Burun poliplari bilan kechuvchi surunkali rinosinusit (BPBSR) jarrohlik davolashdan keyin ham qaytalanish chastotasining yuqoriligi sababli burun yondosh bo‘shliqlarining yallig‘lanish kasalliklari orasida eng murakkab shakllardan biri bo‘lib qolmoqda. Burun yondosh bo‘shliqlarining funksional endoskopik jarrohligi (FESS) jarrohlik korreksiyasining standart usuli hisoblanadi, biroq kasallikning immun-yallig‘lanish mexanizmlarini to‘liq bartaraf eta olmaydi. Ushbu maqolada polipozli gaymoritning operatsiyadan keyingi davrida levosetirizin va montelukast kombinatsiyalangan terapiyasini qo‘llashning patogenetik asoslari va klinik maqsadga muvofiqligiga bag‘ishlangan zamonaviy adabiyotlar sharhi taqdim etilgan. Surunkali yallig‘lanishni saqlab turishda gistamin va tsisteinil leykotrienlarning roli, shuningdek BPBSR bilan og‘rigan bemorlarda leykotrien retseptorlari antagonistlari va antigistamin preparatlarni qo‘llashga oid klinik tadqiqotlar natijalari tahlil qilinadi.*

Kalit so‘zlar: *burun poliplari bilan surunkali rinosinusit, FESS, levosetirizin, montelukast, jarrohlikdan keyingi davolash, retsidiv.*

Ismatova Kamola Askarovna – Ph.D., assistant
Amonov Shavkat Ergashevich – D.M.Sc., professor
Shakhobov Azimjon Bakhromjonovich – master’s student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

COMBINED ANTIHISTAMINE AND ANTILEUKOTRIENE THERAPY IN THE POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract. *Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) remains one of the most challenging inflammatory diseases of the paranasal sinuses due to a high rate of recurrence even after surgical treatment. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) is the standard surgical approach; however, it does not eliminate the underlying immunoinflammatory mechanisms of the disease. This article presents a review of the current literature*

focusing on the pathogenetic rationale and clinical feasibility of combined therapy with levocetirizine and montelukast in the postoperative management of polypoid sinusitis. The review analyzes data on the role of histamine and cysteinyl leukotrienes in maintaining chronic inflammation, as well as the results of clinical studies evaluating the use of leukotriene receptor antagonists and antihistamines in patients with CRSwNP.

Keywords: *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, FESS, levocetirizine, montelukast, postoperative treatment, recurrence.*

Введение.

Хронический риносинусит с носовыми полипами является мультифакторным заболеванием, характеризующимся персистирующим воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, склонным к рецидивирующему течению [1,2]. По данным современных эпидемиологических исследований, частота ХРСНП в популяции взрослых достигает 4 %, а у значительной части пациентов заболевание приобретает тяжёлое течение, резистентное к стандартной терапии [3].

Функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух направлена на восстановление вентиляции и дренажа пазух, однако сама по себе не влияет на системные и локальные иммуновоспалительные механизмы заболевания [4]. Частота рецидивов полипоза после FESS, по данным различных авторов, колеблется от 30 до 60 % в течение первых 3–5 лет наблюдения [5,6]. Это определяет необходимость поиска эффективных схем послеоперационного медикаментозного лечения.

Патогенез полипозного гайморита и роль медиаторов воспаления

Современные представления о патогенезе ХРСнП связывают заболевание преимущественно с Th2-типом воспалительного ответа, характеризующимся эозинофильной инфильтрацией, активацией тучных клеток и повышенной продукцией медиаторов воспаления [7].

Гистамин

Гистамин играет важную роль в формировании отёка слизистой оболочки, повышении сосудистой проницаемости и стимуляции секреции слизи. Активация Н1-рецепторов способствует поддержанию хронического воспаления и нарушению мукоцилиарного клиренса [8].

Цистеиниловые лейкотриены

Цистеиниловые лейкотриены (LTC4, LTD4, LTE4) обладают выраженным провоспалительным действием, способствуя хемотаксису эозинофилов, усилению отёка и ремоделированию тканей слизистой оболочки. Повышенная экспрессия лейкотриеновых рецепторов выявлена в ткани носовых полипов [9,10].

FESS и особенности послеоперационного периода

FESS является «золотым стандартом» хирургического лечения ХРСнП. Основными задачами послеоперационного периода являются снижение реактивного воспаления, предотвращение образования синехий и профилактика рецидива полипов [11].

Стандартная послеоперационная терапия включает интраназальные глюкокортикостероиды, ирригационную терапию и, при необходимости, системные препараты. Однако даже при соблюдении рекомендаций у части пациентов сохраняется активность воспалительного процесса [12].

Левоцетиризин: фармакологические и клинические аспекты

Левоцетиризин — селективный Н1-антигистаминный препарат второго поколения с выраженной противоаллергической активностью и благоприятным профилем безопасности [13].

Помимо блокады Н1-рецепторов, левоцетиризин снижает миграцию эозинофилов, уменьшает экспрессию молекул адгезии и ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов [14,15]. Эти эффекты представляют интерес в контексте послеоперационного воспаления при ХРСнП.

Монтелукаст в лечении полипозного риносинусита

Монтелукаст является селективным антагонистом цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов CysLT1. Его эффективность наиболее хорошо изучена при бронхиальной астме и аллергическом рините [16].

В последние годы опубликован ряд работ, посвящённых применению монтелукаста у пациентов с ХРСнП, в том числе в послеоперационном периоде. Некоторые исследования демонстрируют улучшение симптомов и эндоскопической картины, особенно у пациентов с сопутствующей астмой или аспирин-экзасербированной респираторной болезнью [17–19]. Однако данные рандомизированных исследований остаются противоречивыми [20,32,33,34].

Обоснование комбинированной терапии левоцетиризин + монтелукаст

Комбинированное применение антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов позволяет воздействовать на различные звенья воспалительного каскада. Такой подход широко используется при аллергическом рините, где показана его клиническая эффективность [21–23].

Экстраполяция этих данных на пациентов с ХРСнП после FESS представляется патогенети-

чески обоснованной, особенно при наличии выраженного аллергического компонента или эозинофильного воспаления [24].

Клинические данные и ограничения доказательной базы

На сегодняшний день отсутствуют крупные рандомизированные исследования, напрямую оценивающие эффективность комбинации левоцетиризина и монтелуката в послеоперационном лечении ХРСнП. Имеющиеся данные основаны на небольших клинических сериях и экстраполяции результатов исследований аллергических заболеваний [25–27].

Несмотря на это, ряд авторов отмечает снижение выраженности послеоперационного отёка, улучшение носового дыхания и качества жизни при использовании комбинированной терапии у отдельных групп пациентов [28].

Безопасность и переносимость

Левоцетиризин и монтелукаст характеризуются хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений при их комбинированном применении не превышает таковую при монотерапии [29]. Однако при длительном применении монтелукаста рекомендуется учитывать риск редких нейропсихиатрических эффектов [30,35].

Заключение.

Анализ литературы последних 15 лет показывает, что комбинированная терапия левоцетиризином и монтелукастом в послеоперационном лечении полипозного гайморита после FESS является патогенетически обоснованной, но в настоящее время недостаточно изученной. Данный подход может рассматриваться как дополнительный вариант терапии у пациентов с эозинофильным типом воспаления и сопутствующей аллергической патологией. Для окончательной оценки эффективности необходимы многоцентровые рандомизированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1–464.

2. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, Bröker BM, Laidlaw T, Song WJ. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 29;6(1):86. doi: 10.1038/s41572-020-00218-1. PMID: 33122665.

3. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of disease. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(2):134–139.

4. Stammberger H, Hawke M. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156(2):213–220.

5. Rudmik L, Smith TL. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19(4):18.

6. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156 (1):24–31.

7. Hellings PW, Akdis CA, Bachert C. Mechanisms of inflammation in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(6):1499–1508.

8. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the nonsedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. World Allergy Organ J. 2011 Feb;4(2):47-53. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182093e19. Epub 2011 Feb 23. PMID: 23268457; PMCID: PMC3500039.

9. Montuschi, P. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma. Pharmaceuticals 2010, 3, 1792-1811. https://doi.org/10.3390/ph3061792

10. Steinke JW, Borish L. Factors driving nasal polyp formation. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;54 (3):308–316.

11. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes, and staging in ethmoid sinus surgery. Laryngoscope. 2018;128(2):E1–E8.

12. Smith TL, Kern RC, Palmer JN, Schlosser RJ. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am. 2019;52(1):1–15.

13. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(6):1451–1456.

14. Ciprandi G, Cirillo I. Levocetirizine: anti-inflammatory properties. Clin Exp Allergy. 2017;47(5): 653–660.

15. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways. World Allergy Organ J. 2018;11(1):8.

16. Barnes P. J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD //Clinical science. – 2017. – Т. 131. – №. 13. – С. 1541-1558.

17. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of montelukast in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(5):1436–1439.

18. Kieff DA, Busaba NY. The role of leukotriene inhibitors in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127(6):1352–1357.

19. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Hellings PW. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Laryngoscope. 2018;128(8):1743–1751.

20. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011991.

21. Meltzer EO, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W. Clinically relevant effect of combined anti-

histamine and leukotriene receptor antagonist therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(3): 240–247.

22. LaForce C, Prenner BM, Lumry WR. Efficacy of combined therapy with antihistamines and montelukast. Allergy Asthma Proc. 2017;38(2):142–149.

23. Bender BG, Oppenheimer J. Combined allergic rhinitis therapy: real-world outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1569–1575.

24. Kim DK, Eun KM, Kim MK, Cho D, Han SA, Han DH, et al. Predictive biomarkers of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy Asthma Immunol Res. 2020;12(5):806–817.

25. Lee JY, Byun JY, Kim SW. Adjunctive therapy after FESS in chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2018;45(3):536–542.

26. Hox V, Delrue S, Scheers H, Adams E, Keirsbilck S, Jorissen M, et al. Benefits of leukotriene receptor antagonists in selected CRS patients. Allergy. 2019;74(7):1284–1292.

27. Tan BK, Li QZ, Suh L, Kato A, Conley DB, Chandra RK, et al. Evidence for intranasal inflammation in chronic rhinosinusitis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;146(5):459–466.

28. Cho SH, Kim DW, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: therapeutic implications. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2021;14(1):1–11.

29. Philip G, Hustad CM, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF. Reports of adverse events with montelukast. Clin Ther. 2017; 39(6):1115–1125.

30. https://www.fda.gov/drugs/fdarequires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug

31. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2021; 59(2):125–133.

32. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):110-6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047. Epub 2013 Sep 27. PMID: 23021878.

33. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A. Dupilumab improves upper airway disease. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(2):698–707.

34. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2018;74(1):28–39.

35. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al. Type 2 immunity in disease. Nat Rev Immunol. 2021;21(1): 21–36.