

Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

# ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПЕРОРАЛЬНИХ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ: МЕРЕЖЕВИЙ МЕТААНАЛІЗ

Пероральні  $H_1$ -антигістамінні препарати (АГП) є одними з основних засобів фармакологічного лікування алергічного риніту (АР). У рекомендаціях ініціативи ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму») 2020 року при АР рекомендуються пероральні АГП, особливо пацієнтам з легкими симптомами або тим, хто віддає перевагу пероральним методам лікування та добрій переносимості над засобами з максимальною ефективністю.

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) демонструють, що АГП ефективніші за плацебо в зменшенні назальних та очних симптомів АР. Проте прямі порівняння різних АГП обмежені, а їхні відносна ефективність і безпека не визначені.

Мережевий метааналіз (ММА) дає змогу одночасно порівнювати кілька втручань шляхом інтеграції як прямих, так і непрямих доказів з мережі РКД і проводити повніше та точніше ранжування лікування. Цей систематичний огляд і ММА мають на меті порівняти відносну ефективність і безпеку АГП у лікуванні сезонного (САР) і цілорічного АР (ЦАР).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### □ Критерії включення

Були включені РКД, які оцінювали АГП у пацієнтів віком від 12 років із САР або ЦАР. Дослідження мали містити дані принаймні про один з таких параметрів: загальний бал носових симптомів (Total Nasal Symptom Score, TNSS) – сума 4 симптомів (закладеність носа, свербіж, чхання та ринорея); загальний бал очних симптомів (Total Ocular Symptom Score, TOSS) – сума 3 симптомів (свербіж/печіння очей, сльозотеча та почервоніння) або бал за анкету якості життя при ринокон'юнктивіті (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ). Дослідження повинні були мати мінімальний період спостереження 2 тижні для САР або 4 тижні – для ЦАР.

### □ Мережевий метааналіз

ММА було виконано для кожного параметра ефективності та безпеки. Для оцінювання ефективності було застосовано ММА для аналі-

зу середніх відмінностей (mean differences, MD) у змінах значень від початкового рівня. Для оцінювання безпеки було виконано ММА співвідношень ризиків. Лікування ранжували на підставі P-балів, що представляють імовірність найсприятливішого результату втручання.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У базах даних було виявлено 6209 статей. Після видалення 2457 дублікатів та оцінювання 410 повних текстів до систематичного огляду було включено 74 РКД, серед них 21 стосувалися ЦАР, а 3 – САР. Частка жінок-учасниць становила 56,3%, а середній вік був 34,3 року. Розмір вибірок досліджень становив від 27 до 1179 учасників. Дослідження САР мали періоди спостереження від 2 до 8 тижнів, тоді як ЦАР – від 4 до 24 тижнів.

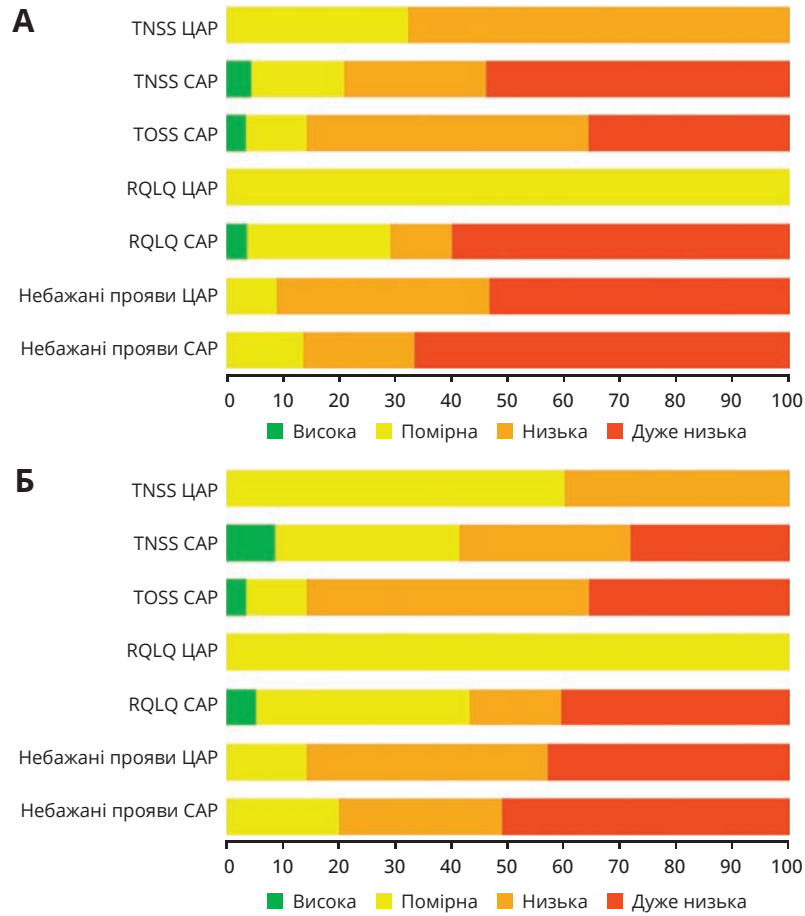
На рисунку 1 показано зведену оцінку достовірності доказів, визначену відповідно до GRADE-MMA. Загалом більшість результатів були оцінені як такі, що мають низьку (31%) або дуже низьку (49%) достовірність доказів. TNSS ЦАР (32%) та RQLQ САР (26%) були результатами з найбільшою оцінкою як помірної чи високої достовірності доказів (рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

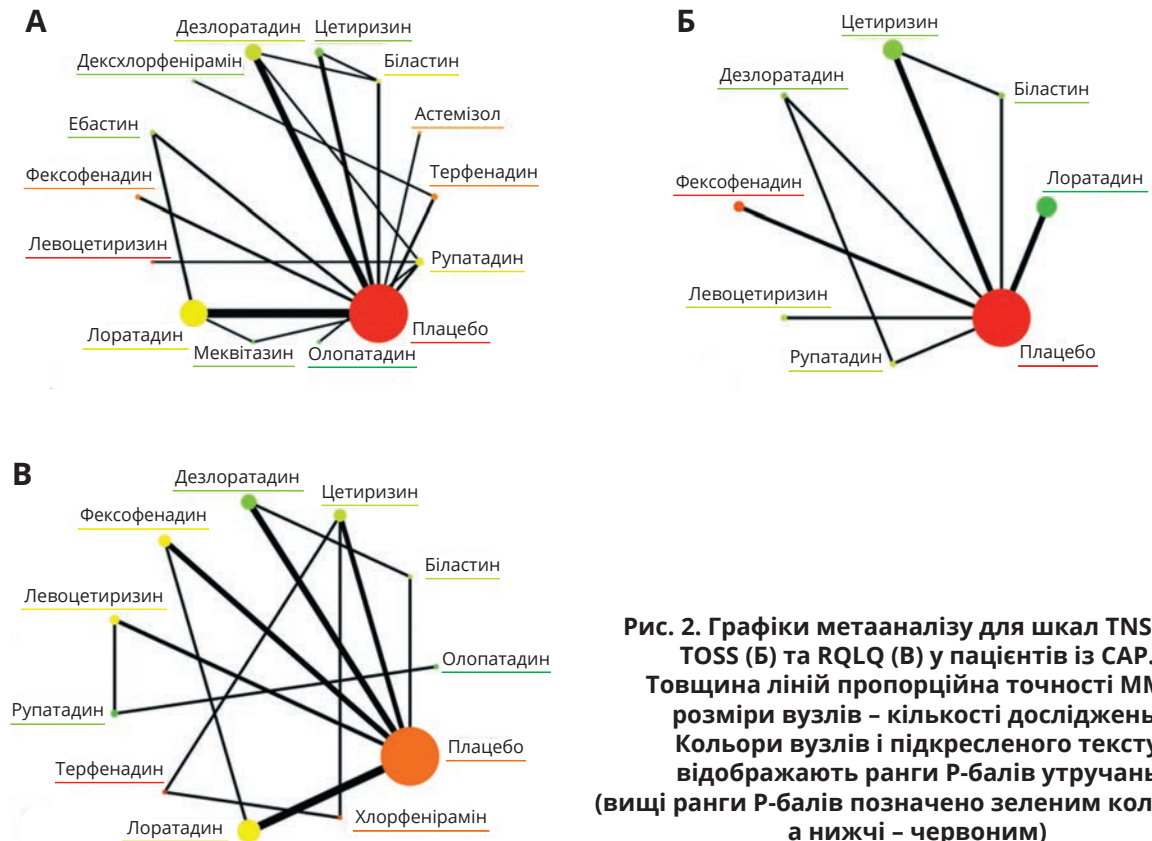
Рисунок 2 зображує мережеві графіки для всіх порівнянь.

Зведені результати порівняння основних АГП з плацебо наведено в таблиці 1.

Таблиця 2 відображає повні метааналітичні результати для кожного показника ефективності та безпеки.



**Рис. 1. Достовірність доказів (А – порівняння, що включають лише основні АГП: біластин, цетиризин, дезлоратадин, ебастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин і терфенадин; Б – всі порівняння)**



**Рис. 2. Графіки метааналізу для шкал TNSS (А), TOSS (Б) та RQLQ (В) у пацієнтів із CAP. Товщина ліній пропорційна точності MMA, розміри вузлів – кількості досліджень. Кольори вузлів і підкресленого тексту відображають ранги Р-балів утручань (вищі ранги Р-балів позначено зеленим кольором, а нижчі – червоним)**

# ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБГОВОРЮЄМО

ТАБЛИЦЯ 1. Результати ММА щодо порівняння АГП з плацебо

	CAP					ЦАР				
	TNSS*	TOSS*	RQLQ*	Небажані прояви†	Вибуття через небажані прояви†	TNSS*	TOSS*	RQLQ*	Небажані прояви†	Вибуття через небажані прояви†
Плацебо	-1,91	-1,70	-0,84	19,5%	1,2%	-2,32		-0,98	24,3%	2,3%
Біластин	-0,76 (від -1,18 до -0,34)	-0,64 (від -1,04 до -0,24)	-0,34 (від -0,58 до -0,10)	-0,87 (від -0,70 до 1,09)	0,37 (від 0,08 до 1,65)	-	-	-	-1,03 (від 0,84 до 1,26)	1,32 (від 0,20 до 8,52)
Цетиризин	-1,07 (від -1,39 до 0,75)	-0,65 (від -0,89 до 0,41)	-0,30 (від -0,48 до -0,13)	1,04 (від 0,83 до 1,30)	0,46 (від 0,12 до 1,81)	-0,67 (від -1,13 до 0,22)	-	-0,32 (від -0,47 до -0,17)	0,92 (від 0,79 до 1,07)	0,97 (від 0,45 до 2,10)
Дезлоратадин	-0,83 (від -1,06 до -0,60)	-0,66 (від -1,20 до 0,12)	-0,38 (від -0,51 до -0,25)	1,10 (від 0,95 до 1,29)	0,88 (від 0,42 до 1,87)	-0,51 (від -0,94 до 0,09)	-	-0,38 (від -0,63 до -0,13)	0,99 (від 0,87 до 1,11)	1,08 (від 0,62 до 1,89)
Ебастин	-0,94 (від -1,31 до 0,56)			1,00 (від 0,75 до 1,32)	0,79 (від 0,33 до 1,91)	-0,83 (від -1,27 до 0,38)	-		0,76 (від 0,58 до 0,99)	1,46 (від 0,33 до 6,52)
Фексофенадин	-0,16 (від -0,58 до 0,26)	-0,06 (від -0,37 до 0,24)	-0,24 (від -0,35 до 0,13)	1,09 (від 0,91 до 1,30)	0,96 (від 0,40 до 2,30)	-	-	-	-	-
Левोцетиризин	-0,80 (від -0,15 до 1,75)	-0,57 (від -0,97 до 0,17)	-0,23 (від -0,41 до 0,05)	0,79 (від 0,60 до 1,05)	0,33 (від 0,07 до 1,48)	-	-	-0,48 (від -0,67 до -0,29)	0,98 (від 0,88 до 1,08)	1,35 (від 0,46 до 3,93)
Лоратадин	-0,73 (від -0,90 до 0,56)	-0,84 (від -1,10 до 0,58)	-0,24 (від -0,32 до 0,15)	1,05 (від 0,95 до 1,17)	1,01 (від 0,63 до 1,61)	-0,43 (від -0,86 до 0,00)	-	-	0,82 (від 0,64 до 1,04)	2,10 (від 0,61 до 7,28)
Рупатадин	-0,73 (від -1,15 до 0,31)	-0,53 (від -1,06 до 0,00)	-0,56 (від -1,96 до 0,22)	1,29 (від 0,99 до 1,62)	0,33 (від 0,01 до 8,13)	-0,96 (від -1,36 до 0,56)	-	-0,22 (від -0,42 до -0,02)	1,12 (від 0,86 до 1,48)	0,57 (від 0,17 до 1,90)
Терфенадин	-0,20 (від -0,67 до 0,28)		-0,33 (від -0,16 до 0,84)	1,27 (від 0,99 до 1,62)	0,98 (від 0,19 до 5,13)	-	-	-	-	-

Класифікація втручання (колір клітинок)

Достовірність доказів (колір літер)

Корисний ефект	Шкідливий вплив	Немає чіткого ефекту	Немає даних	Висока/помірна	Низька / дуже низька	Не оцінено
----------------	-----------------	----------------------	-------------	----------------	----------------------	------------

Примітки. \* Результати для плацебо представлені як середня зміна від початкового рівня, а результати для решти втручань – як середня різниця зміни від початкового рівня з 95% довірчим інтервалом (ДІ). † Результати для плацебо представлені як кумулятивні випадки, а результати для решти втручань – як коефіцієнти ризику з 95% ДІ.

ТАБЛИЦЯ 2. Результати ММА для показників ефективності при ЦАР (угорі праворуч) і CAP (унизу ліворуч)

А. TNSS									
Біластин	0,31 (від -0,15 до 0,78)	Цетиризин	-0,16 (від -0,78 до 0,46)	0,15 (від -0,43 до 0,74)		-0,24 (від -0,84 до 0,36)	0,29 (від -0,27 до 0,84)		-0,67 (від -1,13 до -0,22)
	0,07 (від -0,37 до 0,52)	Дезлоратадин	0,31 (від -0,30 до 0,92)			-0,08 (від -0,68 до 0,52)	0,45 (від -0,14 до 1,03)		-0,51 (від -0,94 до -0,09)
	0,18 (від -0,38 до 0,74)		0,63 (від -0,46 до 1,71)	Ебастин		-0,39 (від -0,87 до 0,08)	0,13 (від -0,40 до 0,67)		-0,83 (від -1,27 до -0,38)
	-0,60 (від -1,19 до 0,00)	-0,91 (від -1,44 до -0,38)	-0,14 (від -0,63 до 0,36)	-0,78 (від -1,34 до -0,21)	Фексофенадин				
	-1,55 (від -2,59 до -0,52)	-1,87 (від -2,87 до -0,87)	-0,91 (від -1,44 до -0,38)	-1,73 (від -2,75 до -0,72)	-0,96 (від -2,00 до 0,08)	Левоцетиризин			
	-0,03 (від -0,48 до 0,42)	-0,35 (від -0,71 до 0,02)	-1,87 (від -2,87 до -0,87)	-0,21 (від -0,58 до 0,16)	0,57 (від 0,11 до 1,02)	1,52 (від 0,56 до 2,49)	Лоратадин	0,53 (від 0,01 до 1,04)	-0,43 (від -0,86 до 0,00)
	-0,02 (від -0,62 до 0,57)	-0,34 (від -0,87 до 0,19)	1,56 (від 0,61 до 2,51)	-0,20 (від -0,77 до 0,36)	0,57 (від -0,03 до 1,17)	1,53 (від 0,68 до 2,38)	0,01 (від -0,45 до 0,46)	Рупатадин	-0,96 (від -1,36 до -0,56)

-0,56 (від -1,19 до 0,07)	-0,87 (від -1,45 до -0,30)	-0,34 (від -0,87 до 0,19)	-0,74 (від -1,34 до -0,14)	0,04 (від -0,60 до 0,67)	1,00 (від -0,06 до 2,05)	-0,53 (від -1,03 до -0,03)	-0,53 (від -1,17 до 0,10)	Терфенадин	
-0,76 (від -1,18 до -0,34)	-1,07 (від -1,39 до -0,75)	-0,87 (від -1,45 до -0,30)	-0,94 (від -1,31 до -0,56)	-0,16 (від -0,58 до 0,26)	0,80 (від -0,15 до 1,75)	-0,73 (від -0,90 до -0,56)	-0,73 (від -1,15 до -0,31)	-0,20 (від -0,67 до 0,28)	Плацебо

#### Б. TOSS

Біластин									
0,00 (від -0,40 до 0,41)	Цетиризин								
0,02 (від -0,66 до 0,69)	0,01 (від -0,58 до 0,60)	Дезлоратадин							
			Ебастин						
-0,58 (від -1,08 до -0,07)	-0,58 (від -0,97 до -0,20)	-0,60 (від -1,21 до 0,02)		Фексофенадин					
-0,07 (від -0,64 до 0,49)	-0,08 (від -0,54 до 0,39)	-0,09 (від -0,76 до 0,58)		0,51 (від 0,01 до 1,00)	Левोцетиризин				
0,20 (від -0,28 до 0,67)	0,19 (від -0,16 до 0,54)	0,18 (від -0,42 до 0,78)		0,77 (від 0,38 до 1,17)	0,27 (від -0,21 до 0,74)	Лоратадин			
-0,11 (від -0,78 до 0,56)	-0,12 (від -0,70 до 0,47)	-0,13 (від -0,64 до 0,38)		0,47 (від -0,15 до 1,08)	-0,04 (від -0,71 до 0,63)	-0,31 (від -0,90 до 0,28)	Рупатадин		
								Терфенадин	
-0,64 (від -1,04 до -0,24)	-0,65 (від -0,89 до -0,41)	-0,66 (від -1,20 до -0,12)		-0,06 (від -0,37 до 0,24)	-0,57 (від -0,97 до -0,17)	-0,84 (від -1,10 до -0,58)	-0,53 (від -1,06 до 0,00)		Плацебо

#### В. RQLQ

Біластин									
-0,04 (від -0,34 до 0,26)	Цетиризин	0,06 (від -0,23 до 0,35)			0,16 (від -0,08 до 0,40)		-0,10 (від -0,30 до 0,10)		-0,32 (від -0,47 до -0,17)
0,04 (від -0,20 до 0,28)	0,07 (від -0,14 до 0,29)	Дезлоратадин			0,10 (від -0,21 до 0,41)		-0,16 (від -0,48 до 0,16)		-0,38 (від -0,63 до -0,13)
			Ебастин						
-0,10 (від -0,37 до 0,16)	-0,07 (від -0,27 до 0,14)	-0,14 (від -0,31 до 0,03)		Фексофенадин					
-0,11 (від -0,41 до 0,19)	-0,08 (від -0,32 до 0,17)	-0,15 (від -0,37 до 0,07)		-0,01 (від -0,22 до 0,20)	Левоцетиризин		-0,26 (від -0,54 до 0,02)		-0,48 (від -0,67 до -0,29)
-0,11 (від -0,36 до 0,15)	-0,07 (від -0,26 до 0,13)	-0,14 (від -0,30 до 0,01)		-0,00 (від -0,13 до 0,13)	0,01 (від -0,19 до 0,20)	Лоратадин			
0,25 (від -0,20 до 0,69)	0,28 (від -0,13 до 0,70)	0,21 (від -0,18 до 0,61)		0,35 (від -0,04 до 0,74)	0,36 (від 0,03 до 0,69)	0,35 (від -0,03 до 0,74)	Рупатадин		-0,22 (від -0,42 до -0,02)
-0,67 (від -1,24 до -0,10)	-0,63 (від -1,12 до -0,14)	-0,70 (від -1,24 до -0,17)		-0,56 (від -1,09 до -0,03)	-0,55 (від -1,10 до -0,01)	-0,56 (від -1,09 до -0,04)	-0,91 (від -1,55 до -0,28)	Терфенадин	
-0,34 (від -0,58 до -0,10)	-0,30 (від -0,48 до -0,13)	-0,38 (від -0,51 до -0,25)		-0,24 (від -0,35 до -0,13)	-0,23 (від -0,41 до -0,05)	-0,24 (від -0,32 до -0,15)	-0,59 (від -0,96 до -0,22)	0,33 (від -0,19 до 0,84)	Плацебо

Примітки. Результати наведені у вигляді середньої різниці з 95% ДІ та стосуються порівняння між утручаннями в стовпцях і втручаннями в рядках для CAP, а також між утручаннями в рядках і втручаннями в стовпцях для ЦАР. Значущі результати виділено жирним шрифтом. Уміст кожної клітинки є різницею балів при порівнянні АГП у відповідному стовпці з АГП у відповідному рядку. Від'ємне значення вказує на те, що АГП у стовпці пов'язаний з більшим покращенням симптомів, ніж АГП у рядку. Позитивне значення вказує на менше покращення симптомів, пов'язане з лікуванням у стовпцях. Наприклад, біластин пов'язаний з покращенням на 0,76 бала за шкалою TNSS порівняно з плацебо при CAP. Однак цетиризин пов'язаний з покращенням на 0,31 бала порівняно з біластином.

### □ TNSS: ЦАР

Усі АГП, за винятком лоратадину, були пов'язані зі значним покращенням TNSS порівняно з плацебо. У порівнянні між АГП рупатадин показав значно кращі результати, ніж лоратадин (MD -0,53; 95% ДІ від -1,04 до -0,01). Окрім того, ебастин, цетиризин і рупатадин демонстрували ймовірність більшого покращення TNSS порівняно з лоратадином. Рупатадин (0,861) та ебастин (0,726) мали найвищі ранги Р-балів.

### □ TNSS: САР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням TNSS порівняно з плацебо, за винятком фексофенадину, левоцетиризину та терфенадину. Ебастин, цетиризин і лоратадин показали кращі результати, ніж фексофенадин, левоцетиризин і терфенадин, а рупатадин виявився ефективнішим за дезлоратадин (MD -1,56; 95% ДІ від -2,51 до -0,61) і левоцетиризин (MD -1,53; 95% ДІ від -2,38 до -0,68). Окрім того, цетиризин, ебастин, лоратадин, дезлоратадин і рупатадин продемонстрували ймовірність більшого покращення TNSS порівняно з фексофенадином, левоцетиризином і терфенадином. Цетиризин (0,736) та ебастин (0,647) показали найвищі показники Р.

### □ TOSS: САР

За винятком фексофенадину та рупатадину, всі АГП були пов'язані зі значним покращенням TOSS порівняно з плацебо. Біластин, цетиризин, левоцетиризин, лоратадин і рупатадин виявилися ефективнішими, ніж фексофенадин. Лоратадин (0,868) і дезлоратадин (0,653) мали найвищі показники Р.

### □ RQLQ: ЦАР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням показника RQLQ порівняно з плацебо. Суттєвих відмінностей між АГП виявлено не було, але левоцетиризин мав імовірність більшого покращення порівняно з дезлоратадином і рупатадином. Левоцетиризин (0,903) і дезлоратадин (0,689) мали найвищі показники Р.

### □ RQLQ: САР

Усі АГП були пов'язані зі значним покращенням балів за шкалою RQLQ порівняно з плацебо та терфенадином. Рупатадин виявився ефективнішим за левоцетиризин (MD -0,36; 95% ДІ від -0,69 до -0,03) і був пов'язаний з імовірністю більшого покращення порівняно з усіма іншими АГП. Рупатадин (0,857) і дезлоратадин (0,734) мали найвищі бали Р.

### □ Побічні ефекти

Жодний АГП не показав вищого ризику побічних ефектів, аніж плацебо. Ебастин був пов'язаний з нижчим ризиком побічних ефектів, аніж рупатадин (коефіцієнт ризику 0,67; 95% ДІ 0,46-0,98), у разі ЦАР.

Біластин і левоцетиризин були пов'язані з нижчим ризиком побічних ефектів, аніж рупатадин і терфенадин, у разі САР.

### □ Вибуття через побічні ефекти

Суттєвих відмінностей у порівнянні з плацебо або між АГП щодо вибуття через побічні ефекти виявлено не було.

### □ Серйозні побічні ефекти

Серед основних АГП жоден із зареєстрованих серйозних побічних ефектів не був пов'язаний з лікуванням. Через невелику кількість подій метааналіз не проводився.

## ОБГОВОРЕННЯ

У цьому систематичному огляді деякі АГП виявилися ефективнішими за інші, проте більшість відмінностей були незначними або малими. Потенційно найефективніші АГП часто варіювалися залежно від оцінюваного параметра. Цетиризин, ебастин, біластин і рупатадин можуть бути найефективнішими для покращення назальних симптомів, тоді як лоратадин і дезлоратадин – для полегшення очних симптомів. Дезлоратадин може бути найефективнішим для покращення якості життя. Фексофенадин, терфенадин і левоцетиризин часто були серед АГП, які можуть бути найменш ефективними. Побічні ефекти в більшості АГП другого покоління виникали з подібною частотою, причому серйозні побічні ефекти були рідкісними. Ці результати підкреслюють їхній загалом сприятливий профіль безпеки.

У реальній практиці багато пацієнтів з АР отримують комбіновану терапію або лікуються дозами, що перевищують ті, які були протестовані в РКД. Майбутні дослідження мають вивчати порівняльну ефективність АГП у контексті мультимодальних стратегій лікування.

## ВИСНОВОК

Хоча більшість АГП демонструють ефективність і безпеку порівняно з плацебо, в їхній відносній ефективності виявлено деякі відмінності. Цетиризин, ебастин і рупатадин були визначені як найефективніші препарати для покращення назальних симптомів, водночас лоратадин і дезлоратадин показали сприятливі результати з погляду очних симптомів та якості життя, пов'язаної з ринokon'юнктивітом. Ці результати підтверджують більш індивідуалізований, симптомоорієнтований підхід до вибору АГП з урахуванням як алергічного профілю (САР проти ЦАР), так і специфічних для пацієнта пріоритетів, як-от тягар симптомів і переносимість лікування.

## Література

Vieira R.J., Gil-Mata S., Ferreira A., Riera-Serra P., Bognanni A., et al.; ARIA 2024-2025 Guideline Panel. Efficacy and safety of oral antihistamines for allergic rhinitis: network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2026; S2213-2198(26)00140-6. doi: 10.1016/j.jaip.2025.12.034.