

AllergyPractice

№ 2 / 2024 • ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- Респіраторна алергія на пилок: чи дійсно вона сезонна?
- Реферативний огляд настанов AAAAI/ACAAI JTFPP (2023) щодо лікування atopічного дерматиту (екземи)
- Алергія на вжалення й укуси рідкісних або місцево важливих членистоногих: поширення у світі, доступна діагностика та лікування

ЕРІУС®

ЕРІУС® НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

24
ГОДИНИ

1 ПРИЙОМ
НА ДОБУ



ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ



НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹



ДЛЯ
ДІТЕЙ



1. Agrawal, Devendra. (2001). Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert opinion on investigational drugs. 10. 547-60. 10.1517/13543784.10.3.547.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Еріус® сироп. РП № ua/5827/02/01 від 29.11.2017. ТОВ «БАЙЕР», вул. Верхній вал 4-6, тел. 044 220 33 00.

CH-20240311-97

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

*Поліпшення симптомів АР та показників
якості життя порівняно з плацебо
($p < 0,05$)^{1,4}



*Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРІС. Склад: діючі речовини: олопатадину гідрохлорид і мометазону фуруат; 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуруату моногідрату еквівалентно мометазону фуруату 25 мкг; Лікарська форма. Спрей назальний дозований, суспензія. Клінічні характеристики. Показання. Сезонний алергічний риніт. Протипоказання. Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуруату або до інших компонентів препарату. Наявність нелікованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати препарат Ріалтріс до повного одужання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Спеціальних досліджень дії препарату Ріалтріс у період вагітності або годування груддю не проводилося. Ріалтріс слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Застосування у період годування груддю. Невідомо, чи потрапляє олопатадину гідрохлорид та мометазону фуруат у грудне молоко людини. Ріалтріс жінкам, що годують груддю слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. Спосіб застосування та дози. Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 вприскування в кожну ніздрю 2 рази на добу. Діти. Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. Побічні реакції. Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтріс у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку нервової системи: дисгевзія – часто; запаморочення, в'ялість, сонливість, тривожність, безсоння – нечасто. Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції дихальних шляхів – нечасто. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистяче дихання – нечасто. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасто. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасто. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гленмарк Фармасьютикалс Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Блок III, село Кішангара, Багді-Налагарх Роуд, Техсіл Багді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія. Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01; Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020; Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025 Інформація підготовлена: серпень 2020 року. Інформація про лікарський засіб надається для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про препарат знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату.

1. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ріалтріс. Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Cross GN et al Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:630-638. 3. Hampel FC et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(4):261-272. 4. Segal N et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.

glenmark
A new way for a new world

Засновники: Всеукраїнське громадське об'єднання «Асоціація алергологів України»,
Всеукраїнський освітній проєкт «Життя без алергії»
Випускається з лютого 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

С.В. Зайков (президент ВГО
«Асоціація алергологів України»,
професор кафедри фтизіатрії
і пульмонології
Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Д. Бабаджан (м. Харків)
В.Д. Барзилович (м. Київ)
Л.В. Беш (м. Львів)
А.Є. Богомолів (м. Вінниця)
Б.Я. Булеза (м. Ужгород)
І.В. Гогунська (м. Київ)
М.І. Деркач (м. Івано-Франківськ)
Є.М. Дитятковська (м. Дніпро)
О.С. Єрмак (м. Харків)
І.А. Кадіна (м. Чернігів)
О.В. Катілов (м. Вінниця)

Х.О. Ліщук-Якимович (м. Львів)
М.А. Ликова (м. Київ)
М.Т. Макуха (м. Київ)
О.О. Наумова (м. Київ)
С.М. Недельська (м. Запоріжжя)
В.І. Осінцева (м. Одеса)
Л.І. Романюк (м. Київ)
Т.Р. Уманець (м. Київ)
П.М. Чорнобровий (м. Хмельницький)
В.Є. Хоменко (м. Київ)
Т.М. Янчук (м. Рівне)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 14.05.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому
виражена протисвербіжна дія



*Розчин для ін'єкцій Супрастин® можуть вводити лікар або медична сестра. Розчин Супрастин® вводять внутрішньом'язово. При гострих, тяжких алергічних реакціях рекомендовано розпочинати лікування з внутрішньовенного введення Супрастину®, потім переходити на внутрішньом'язове або пероральний прийом таблеток. Тривалість лікування визначає лікар. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.
Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



У номері:

ALLERGYREVIEW

- 5 Респіраторна алергія на пилок: чи дійсно вона сезонна?
- 16 Алергія на вжалення й укуси рідкісних або місцево важливих членистоногих: поширення у світі, доступна діагностика та лікування
- 42 Контакт із пилком і схильність до інфекцій дихальних шляхів: проблема та її вирішення

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 10 Антигістамінні препарати для лікування алергічного риніту з погляду неседативних властивостей
- 54 Застосування пероральних антигістамінних засобів для лікування алергічних станів: акцент на левоцетиризин

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 19 Олопатадину гідрохлорид / мометазону фуруат – потужна та швидка дія при алергічному риніті
- 22 Сучасні дані щодо застосування антигістамінних засобів різних поколінь у педіатричній практиці
- 24 Ефективність і безпека прийому рупатадину на вимогу порівняно з щоденним застосуванням за хронічної спонтанної кропив'янки: рандомізоване дослідження
- 47 Клінічна ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів за хронічного риносинуситу з назальним поліпозом і алергічним ринітом
- 64 Підвищення ефективності й оптимізація ендоназальної хірургії при хронічному риносинуситі з назальними поліпами

КОНСЕНСУС

- 31 Реферативний огляд настанов AAAAI/ASAAI JTFPP (2023) щодо лікування atopічного дерматиту (екземи)

ЛАБІРИНТ ЗНАЇЬ

- 72 Антигістамінні препарати: перше покоління проти другого покоління



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

РЕСПІРАТОРНА АЛЕРГІЯ НА ПИЛОК: ЧИ ДІЙСНО ВОНА СЕЗОННА?

Алергічний риніт (АР) є дуже поширеним респіраторним захворюванням, яке становить важкий тягар і може мати значний вплив на якість життя. Його причинами є сезонний або багаторічний вплив пилку та цвілі на відкритому повітрі, а також алергенів у приміщенні. При цьому варто зважати на чинники, які пов'язані з розвитком АР протягом року та через які пацієнти з цим захворюванням часто потребують не тільки сезонного, а й постійного лікування

СИМПТОМИ АР

АР – це хронічне, опосередковане імунoglobulin E (IgE) запалення носоглотки, що виникає у відповідь на вдихання алергенів навколишнього середовища. Це дуже поширений респіраторний стан, який уражає 20-30% дорослих і близько 40% дітей [1].

Симптомами АР є свербіж у носі, чхання, ринорея та закладеність нос. Можуть спостерігатися неназальні симптоми, котрі включають очні ознаки, як-от сльозотеча, почервоніння, припухлість/одутлість, свербіж в очах, а також свербіж піднебіння та свербіж у вухах.

АР часто вкрай негативно відбивається на якості життя пацієнтів через порушення сну та низьку продуктивність на роботі чи в школі й асоціюється із супутніми захворюваннями, зокрема з астмою.

АЛЕРГЕНИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ АР

Алергенами, що спричиняють АР, можуть бути пилок рослин (дерев, трав і бур'янів, включаючи амброзію), пліснява й алергени в приміщенні (наприклад, кліщі домашнього пилу, тварини, цвіль).

АР виникає через сезонний або постійний вплив зазначених тригерів, при цьому на розвиток захворювання можуть впливати різноманітні чинники ризику, включаючи генетичну схильність, відмінності способу життя та стан довкілля.

Пилкові зерна (діаметр – 2,5-10 мкм), чоловічі репродуктивні структури рослин, є основним збудником респіраторної алергії. Вони потрапляють до організму людини через слизову оболонку верхніх дихальних шляхів і зумовлюють алергічну сенсибілізацію.

Географічні чинники, зокрема клімат і рослинність, впливають на вміст алергенів у атмосферному повітрі. У моносенсибілізованих пацієнтів (які чутливі до одного алергену) симптоми АР можуть тривати лише навесні, тоді як у полісенсибілізованих осіб (чутливих до понад одного алергену) симптоми часто присутні протягом декількох місяців або навіть року.

🌸 Пилко дерев

У Сполучених Штатах Америки й на півдні Канади тривалий час пилок сосни вважався неалергенним, головним чином через великий розмір зерен і низький вміст білків. Однак нещодавні дослідження продемонстрували, що пилок сосни можна вважати алергенним у тих географічних районах, де ця рослина є дуже поширеною. При цьому існує високий ступінь перехресної реактивності між пилом різних видів сосни.

Дуже алергенним є пилок дерев, що продукують береза (*Betula*) в Північній, Центральній і Східній Європі, олива (*Olea europaea*) та кипарис (*Cupressus*). Також відомо, що перехресні алергени, які присутні у фруктах, овочах, коренеплодах і горіхах, можуть спричиняти IgE-опосередковані алергічні реакції в пацієнтів з алергією на пилок берези.

Пік кількості пилку берези зазвичай досягається через 1-3 тижні після початку сезону цвітіння, що припадає на кінець березня в Західній Європі, середину квітня в Центральній і Східній Європі та кінець квітня – кінець травня в Північній Європі. Тривалість цього основного сезону цвітіння коливається від 2 до 8 тижнів залежно від температури довкілля. Крім того, в різних регіонах Європи спостерігаються коротші або триваліші періоди, з річним змінним низьким і високим утворенням пилку, що зумовлює перехресну реактивність і послідовні сезони пилкування алергенів, які пов'язані з цвітінням берези, таким чином подовжуючи період симптомів алергії в багатьох пацієнтів.

Також варто зважати на те, що в Центральній і Північній Європі багато дерев, зокрема представників родин березових (вільха) та ліщинових (граб), демонструють раннє запилення (з грудня по квітень) [1].

✿ Пилок бур'янів

Характерними представниками бур'янів, пилок яких спричиняє АР, є члени родини айстрових (Asteraceae) – амброзія та полин. Вони мають

ідентичні сезонні періоди цвітіння й високий ступінь перехресної реактивності. Запилення амброзії відбувається наприкінці літа та на початку осені.

Звичайні бур'яни, представники родини щирицевих (Amaranthaceae), є тригерами алергії й основними джерелами полінозу в Південній Європі [1].

Пилок квіткових рослин із роду Parietaria родини кропивові (Urticaceae) спричиняє багатосезонну симптоматику в Середземноморському регіоні через тривалу стійкість в атмосфері.

Загалом сезонам пилкування притаманна певна варіабельність, тому люди, чутливі до пилку, можуть зазнавати його впливу протягом року в різних європейських країнах (рис.).

✿ Пилок трав

Головними «винуватцями» серед трав, пилок яких може спричинити АР, є тонконіг лучний (Poa pratensis), тонконіг однорічний (Poa annua) та пажитниця багаторічна (Lolium perenne). Пік пилкування настає через 1-2 місяці після початку основного сезону цвітіння (в Європі пік цвітіння трави припадає на червень). Через зменшення площі пасовищ

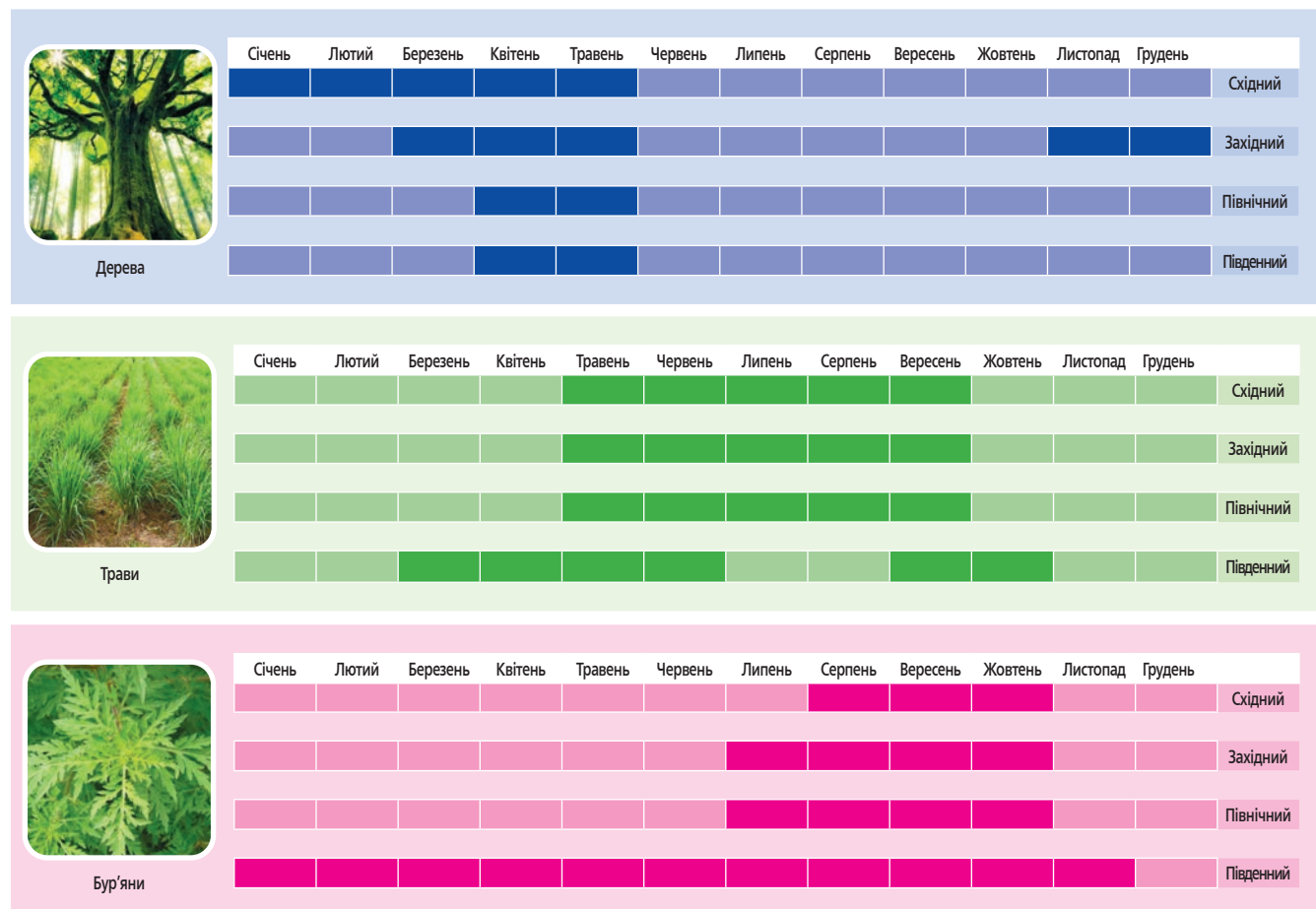


Рис. Пилковий календар* із найпоширенішими алергенними видами пилку в різних європейських регіонах

Примітка. * Темніші прямокутники вказують на наявність сезону пилкування.

спостерігається зменшення загальної кількості пилку трав, але частота алергічної сенсibilізації до нього при цьому не зменшується [1].

ЗМІНА КЛІМАТУ ТА ПОДОВЖЕННЯ СЕЗОНУ АЛЕРГІЇ НА ПИЛОК

Підвищення глобальної температури й висока концентрація вуглекислого газу (CO₂) змінили тривалість сезонів пилкування, кількість і час вивільнення, а також навіть склад пилку та його алергенність. Зокрема, високі концентрації CO₂ призводять до підвищення алергенності пилку амброзії та, відповідно, більшої поширеності сезонних алергічних захворювань.

Окрім того, зміни клімату та глобальне потепління спричинили збільшення забруднення зовнішнього повітря, що призвело до підвищеного ризику розвитку або загострення алергічних і atopічних розладів.

ЗАБРУДНЕННЯ ПОВІТРЯ ТА ВЗАЄМОДІЯ З ПИЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ

Протягом останніх десятиліть кількість пилкових зерен та їхня алергенність демонструють тенденцію до збільшення внаслідок забруднення довкілля (промислових і транспортних викидів тощо).

Забруднення повітря підвищує алергенність пилку та зумовлює виникнення й загострення хронічних респіраторних захворювань, включаючи AP і астму.

Результати численних досліджень продемонстрували, що аероалергени (алергени в повітрі) можуть хімічно змінюватися зовнішніми забруднювачами та посилювати симптоми алергії [1]. Деякі забруднювачі повітря мають прямий вплив на дихальну систему, а також взаємодіють із рослинами та грибами, посилюючи утворення пилку, його алергенність.

ДО ПИТАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ AP

Традиційно AP класифікують на сезонний (САР) і цілорічний (ЦАР) з огляду на час впливу. САР спричиняють екзогенні, тобто зовнішні алергени, що виникають протягом певного сезону, а отже, його симптоми виникають із сезоном пилкування. Натомість ЦАР спричиняють ендогенні алергени, тож його симптоми виникають протягом року.

Водночас, на думку багатьох фахівців, зазначена класифікація не є добре адаптованою з цілої низки причин. Зокрема, в багатьох регіонах пилок

і цвіль є постійними алергенами: наприклад, алергія на пилок трав у південній Каліфорнії та Флориді в Сполучених Штатах Америки або алергія на пилок *Parietaria* в Середземноморському регіоні.

Деякі пацієнти, сенсibilізовані до багаторічних алергенів, можуть не виявляти симптомів протягом року, а лише кілька тижнів на рік: наприклад, пацієнти з алергією на кліщів домашнього пилу страждають лише від легкого або середнього/тяжкого переміжного AP.

Окрім того, багато пацієнтів чутливі до різних типів алергенів і можуть проявляти симптоми протягом року. Деякі люди можуть мати алергію як на пилок, так і на цвіль, тому стає важко чітко визначити сезон пилкування. І навпаки, пацієнти, які чутливі до одного виду пилку, можуть мати симптоми AP протягом року.

Люди з AP виявляють гетерогенність, починаючи від моносенсibilізації до полісенсibilізації до різних алергенів у поєднанні з легким або стійким та/або помірним ринітом, включаючи супутні захворювання, характерні для астми, як-от гіперреактивність дихальних шляхів.

До того ж зміни сезону цвітіння через зміни клімату призвели до подовження алергенних сезонів із подальшим збільшенням впливу на людину. Неспецифічні подразники, як-от забруднення повітря, можуть посилити симптоми в пацієнтів із симптомами та спричинити симптоми в пацієнтів без симптомів із запаленням носа. Нарешті, сезонні алергени в одному регіоні чи країні можуть бути постійними в іншій країні, й навпаки.

Враховуючи наведене, Ініціатива «AP і його вплив на астму» (ARIA) запропонувала та прийняла заміну сезонних класів на інтермітентний і персистивний риніт з огляду на частоту й тяжкість AP [1]. У разі інтермітентного AP симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень або менш ніж 4 тижні поспіль, тоді як у разі персистивного AP симптоми тривають понад 4 дні на тиждень і понад 4 тижні поспіль. Зазначена класифікація має на меті зменшення тягаря захворювання завдяки раціональному веденню та лікуванню пацієнтів.

ЛІКУВАННЯ AP

Сучасні підходи до лікування осіб з AP традиційно ґрунтуються на освітніх програмах, елімінаційних заходах, які сприяють уникненню або хоча би зменшенню контакту з причинно-значущими для пацієнта алергенами, фармакотерапії й алергеноспецифічній імунотерапії (ACIT). Фармакологічне лікування передбачає як першу лінію терапії застосування пероральних та інтраназальних форм H₁-блокаторів гістаміну – антигістамінних



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



препаратів (АГП), інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС), їх комбінації між собою та в деяких випадках доповнюється застосуванням антагоністів лейко-трієнових рецепторів [1].

Оскільки саме гістамін є ключовим медіатором алергічних реакцій, а його клінічні ефекти переважно опосередковуються через H_1 -рецептор, то здатність АГП блокувати дію гістаміну шляхом окупації H_1 -рецепторів і зробила цю групу лікарських засобів украй важливою в лікуванні АР. Стартова фармакотерапія пацієнтів з АР частіше розпочинається з використання пероральних форм неседативних АГП II покоління, адже відомо, що седативний ефект, пов'язаний із застосуванням АГП I покоління, негативно впливає на керування транспортними засобами, зменшує здатність виконувати завдання, що потребують концентрації уваги, мають й інші побічні ефекти, що обмежує їх використання в клінічній практиці [2]. Тому наразі застосування цієї генерації АГП обмежується гострими станами при алергічній патології, свербіжем шкіри, особливо в нічний час, кропив'янкою, atopічним дерматитом, за яких седативний ефект АГП I покоління може бути корисним. Натомість АГП II покоління не лише ефективно послаблюють симптоми, пов'язані з ранньою та пізньою фазами алергічної реакції, але й мають відмінні показники безпеки [3, 4]. До їхніх переваг також належать зручність прийому 1 раз на добу, швидка й ефективна дія, що сприяє прихильності пацієнтів до лікування [1].

При цьому пероральні форми АГП II покоління можуть застосовуватися як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ІНКС. Зокрема, за даними систематичного огляду 16 рандомізованих контрольованих досліджень за участю понад 4000 пацієнтів з АР, саме комбінована терапія продемонструвала свої переваги над монотерапією ІНКС щодо контролю назальних та очних симптомів при алергічному ринокон'юнктивіті, а також сприяла покращенню якості життя пацієнтів [5].

Отже, препаратами вибору при АР доведено є пероральні неседативні АГП II покоління, до яких

належать левоцетиризин, цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, біластин, мізоластин, рупатадин і фексофенадин. Вони майже не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, тому й не спричиняють седативного ефекту та мають мінімальний ризик інших небажаних побічних явищ. АГП II покоління селективно зв'язуються з H_1 -рецепторами, що сприяє добрій переносимості цих препаратів навіть у пацієнтів із коморбідною патологією (бронхіальна астма, atopічний дерматит, харчова, медикаментозна, інсектна алергії, середній отит тощо), яка часто діагностується в пацієнтів з АР.

Серед сучасних АГП II покоління чинне місце належить левоцетиризину, який у цілій низці клінічних досліджень показав, що він є безпечним та ефективним засобом для лікування пацієнтів з хронічною кропив'янкою зі сприятливим профілем безпеки і продемонстрував ефективний контроль симптомів АР [6-9]. Левоцетиризин має сприятливі фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики, включаючи високу біодоступність, швидкий початок дії, обмежений об'єм розподілу й низький ступінь метаболізму.

Важливе значення має також те, що левоцетиризин у формі крапель може з успіхом використовуватися при АР у педіатричній практиці. Зокрема, результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 177 дітей із задокументованим сезонним АР показали, що через 2 тижні лікування левоцетиризин порівняно з плацебо продемонстрував у 1,29 раза кращий показник за шкалою T4SS (загальний балний показник вираженості 4 симптомів АР: чхання, нежитю, свербіжу носа й очей), аніж плацебо, а відносно покращення стану дітей на тлі прийому левоцетиризину перевищувало аналогічний параметр для плацебо майже вдвічі (на 94,1%) [10].

Відповідно, застосування АГП традиційно залишається важливим напрямом лікування дорослих і дітей з АР. При цьому їхня ефективність додатково зростає при одночасному використанні з ІНКС і АСІТ.

Література

1. D'Amato G., et al. Pollen respiratory allergy: is it really seasonal? *World Allergy Organ. J.* 2023; 16 (7): 100799. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100799.
2. Kalpaklioglu F., Baccioglu A. Efficacy and safety of H_1 -antihistamines: an update. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2012; 11 (3): 230-7. doi: 10.2174/1871523011202030230.
3. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J. Asthma.* 2011; 48 (9): 965-73. doi: 10.3109/02770903.2011.616616.
4. Podder I., et al. Efficacy and safety of up-dosed second-generation antihistamines in uncontrolled chronic spontaneous urticaria: a review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (3): 44-50.
5. Seresirikachorn K., et al. Effects of H_1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (10): 1083-1092. doi: 10.1002/alar.22166.
6. Goodman M., et al. Cost-effectiveness of second-generation antihistamines and montelukast in relieving allergic rhinitis nasal symptoms. *Am. Health Drug Benefits.* 2008; 1 (8): 26-34.
7. Mahatme M.S., et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: a randomized, double-blind clinical trial. *Indian J. Pharmacol.* 2016 Nov-Dec; 48 (6): 649-653. doi: 10.4103/0253-7613.194854. PMID: 28066101.
8. Walsh G.M. Levocetirizine: an update. *Current Medicinal Chemistry.* 2006; 22 (13): 2711-2715.
9. Yogesh, et al. Effectiveness of levocetirizine in treating allergic rhinitis while retaining work efficiency. *Arch. Asthma Allergy Immunol.* 2023; 7: 005-011.
10. de Blic J., Wahn U., Billard E., Alt R., Pujazon M.C. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005 May; 16 (3): 267-75. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x. PMID: 15853959.

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ З ПОГЛЯДУ НЕСЕДАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ



Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічний риніт (АР) передбачає опосередковане імунoglobулінами (Ig) E запалення, що розвивається внаслідок контакту слизової оболонки носа з алергенами. При зв'язуванні специфічних IgE з рецепторами на поверхні опасистих клітин чи базофілів виділяються гістамін, лейкотрієни, тромбоцит-активувальний фактор, запускаючи алергічну реакцію негайного типу. Назальними симптомами АР є чхання, нежить і закладеність носа.

За розрахунками, кількість пацієнтів з АР у світі перевищує 500 млн. Залежно від тривалості симптомів АР поділяють на постійний та інтермітентний типи, а залежно від періодичності симптомів – на цілорічний і сезонний.

Лікування АР передбачає уникнення алергенів, фармакотерапію, імунотерапію та навіть хірургічні втручання. Фармакотерапія включає антигістамінні препарати (АГП), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, топічні глюкокортикоїди, вазоконстриктори тощо. АГП призначаються при будь-якій тяжкості риніту – від незначного до важкого ступеня.

Історія АГП є дуже тривалою. Препарати першого покоління мали центральну депресивну/седативну дію, низьку специфічність і велику кількість побічних ефектів (спрага, затримка сечі, тахікардія), натомість засоби другого покоління позбавлені цих недоліків, у зв'язку з чим саме вони входять до поточних рекомендацій із лікування АР.

Цей огляд стосується фармакологічних властивостей різних АГП з акцентом на їхню седативність/неседативність.

тощо). Цікаво, що H_1 -АГП структурно не пов'язані з гістаміном: вони являють собою зворотні агоністи, що зв'язуються з ділянками гістамінових рецепторів, відмінними від тих, з якими зв'язується сам гістамін.

Структуру комплексу, утвореного рецептором H_1 і докसेпіном – АГП першого покоління, з'ясували лише у 2011 р. H_1 -рецептори мають 7 трансмембранних завитків, причому С-термінал розташований у клітині, а N-термінал – поза нею. Більшість амінокислотних залишків, які зв'язуються з тією самою ділянкою рецептора, що й доксепін, зв'язуються і з іншими аміновими рецепторами. Натомість амінокислотні залишки, які взаємодіють із фосфат-іоном, зв'язуються лише з H_1 -рецепторами. Карбоксильна група АГП другого покоління (олопатадину, левоцетиризину, фексофенадину) зв'язується саме з фосфат-іоном, що зумовлює високу специфічність цих препаратів до рецепторів типу H_1 . Аналогічно з фосфат-іоном зв'язується й біластин, натомість епінастин, дезлоратадин, лоратадин і рупатадин мають низьку специфічність до H_1 -рецепторів і зв'язуються також з іншими рецепторами такого типу.



ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ АГП

Гістамін і його рецептори

Гістамін продукують деякі нейрони, ентерохромафіноподібні клітини шлунка, опасисті клітини та базофіли. Дію гістаміну, який бере участь у передачі нервових імпульсів, скороченні гладких м'язів, контролі проникності судин, секреції шлункового соку тощо, опосередковують 4 типи рецепторів (H_1 , H_2 , H_3 та H_4). Рецептори типу H_1 експресуються на різних клітинах організму (в центральній нервовій системі, на гладком'язових клітинах, ендотеліоцитах, гепатоцитах, моноцитах, нейтрофілах

Седативний потенціал АГП та їх класифікація на основі окупації H_1 -рецепторів мозку

Седативні властивості H_1 -АГП зумовлені пригніченням функцій гістамінергічних нейронів центральної нервової системи. Тіла цих нейронів розташовані в туберомамільарному ядрі гіпоталамуса, а їхні відростки поширюються по всьому головному й частині спинного мозку, формуючи моноамінергічну нервову систему. У стані активації гістамінергічні нейрони вивільняють гістамін, який впливає безпосередньо на H_1 - і H_2 -рецептори, а також активує ацетилхолінергічні й норадреналінергічні нейрони стовбура мозку та глютамінергічні нейрони гіпоталамуса.

Для реалізації седативної дії АГП повинні проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з H_1 -рецепторами, тому для визначення седативного потенціалу застосовується оцінка ступеня окупації гістамінових рецепторів типу H_1 (H_1RO). Після визначення H_1RO багатьох АГП першого та другого покоління було запропоновано відповідну класифікацію цих препаратів на неседативні (H_1RO після одноразового перорального застосування $<20\%$), малоседативні ($20-50\%$) і седативні ($\geq 50\%$). До неседативних АГП належать біластин (20 мг), фексофенадин (60-120 мг), левоцетиризин (5 мг), епінастин (20 мг), ебастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) і бепотастин (10 мг) (рис. 1). Хімічній структурі неседативних АГП притаманна наявність гідрофільних функціональних груп, а саме карбоксильної ($-COOH$) та/або аміногрупи ($-NH_2$), які протидіють пенетрації в мозок.

АГП, які не проникають у головний мозок: біластин і фексофенадин

Серед неседативних АГП H_1RO біластину та фексофенадину становить близько 0%, тому ці препарати можна вважати такими, які не проникають у мозок (рис. 2). І біластин, і фексофенадин є цвтеріонами, які мають у своїй молекулі й позитивний (N^+), і негативний (COO^-) заряд. Ці препарати однаково зв'язуються з H_1 -рецепторами. Слід зауважити, що молекулярна маса біластину та фексофенадину є більшою за масу інших неседативних АГП, а в умовах пасивної дифузії що більшою

є молекулярна маса, то меншим є проникнення в мозок.

Біластину притаманна середня афінність до H_1 -рецепторів, а фексофенадину – відносно низька, тому для досягнення активності на рівні біластину доза фексофенадину має бути вищою.

Залишкові ефекти седативних АГП

Період напіврозпаду H_1 -АГП у мозку може бути довшим, аніж у плазмі, тому слід бути обережними. Визначення H_1RO через 3-23 години після застосування седативних АГП дифенгідраміну та кетотифену свідчить, що період їх напіврозпаду становить близько 30 та 45 годин відповідно. Натомість період напіврозпаду цих препаратів у плазмі становить 6-8 годин.

Седативні АГП впливають на циркадний цикл сну/неспанання, відтермінуючи настання фази REM – сну зі швидкими рухами очних яблук – або скорочуючи час сну, у зв'язку з чим на наступний день спостерігаються сонливість і порушене функціонування. Слід зауважити, що седативний ефект було зафіксовано й на тлі локального застосування таких АГП, тобто у формі очних крапель і назального спрею.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСЕДАТИВНИХ АГП

Клінічні профілі еталонних АГП другого покоління

Клінічні профілі біластину, фексофенадину, цетиризину, левоцетиризину, лоратадину, дезлоратадину

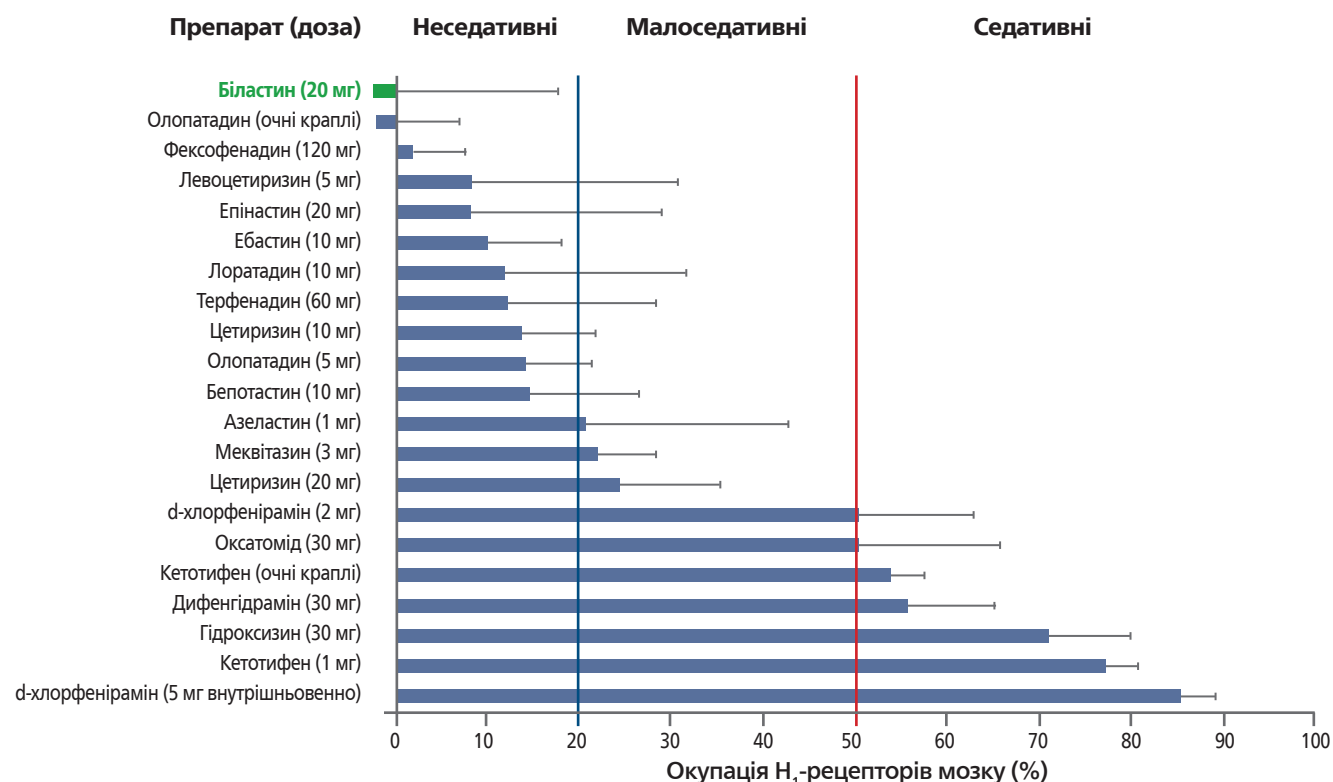


Рис. 1. Показник окупації H_1 -рецепторів мозку для різних АГП і класифікація цих препаратів на седативні, малоседативні та неседативні

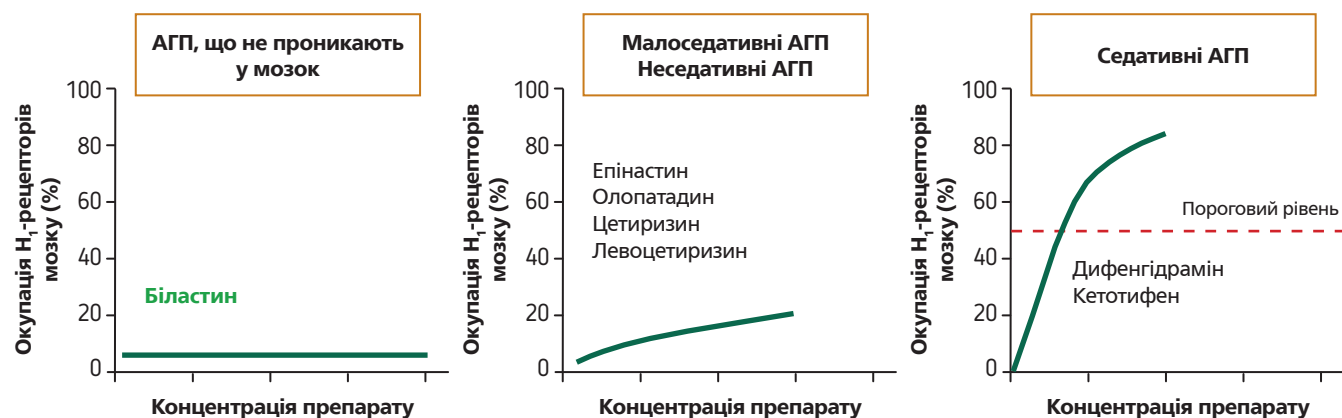


Рис. 2. Класифікація АГП на основі окупції H_1 -рецепторів мозку та середньої концентрації в плазмі

й ебастину представлено в таблиці. Лоратадин і дезлоратадин, які належать до типу аміногрупи, мають антихолінергічну активність, натомість біластин, фексофенадин, цетиризин, левоцетиризин та ебастин, які належать до типу карбоксигрупи, демонструють високу специфічність до H_1 -рецепторів і відповідну антагоністичну активність. Усі ці препарати показані при АР і кропив'янці. АГП другого покоління властивий короткий час до досягнення максимальної концентрації в плазмі крові – t_{max} (у межах 3 годин) і тривалий період напіврозпаду (крім левоцетиризину та лоратадину). Біластин, фексофенадин і цетиризин не метаболізуються або метаболізуються мінімально. Біластин і фексофенадин не потребують адаптації дози в пацієнтів із печінковою або нирковою дисфункцією.

АГП, які найточніше відповідають вимогам до пероральних H_1 -АГП відповідно до рекомендацій ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), є біластин і фексофенадин.

Ефективність у разі сезонного АР

У рандомізованому порівняльному дослідженні за участю 683 пацієнтів із сезонним АР застосування

й біластину, й цетиризину протягом 14 днів достовірно зменшувало площу під кривою сумарної оцінки назальних (закладеність носа, нежить, чхання, свербіж носа) й екстраназальних (сльозотеча, почервоніння та свербіж очей) симптомів цієї хвороби порівняно з плацебо ($p < 0,001$). Біластин і цетиризин також знижували відчуття загального дискомфорту, асоційоване з АР. Однак ступінь сонливості в групі біластину був достовірно нижчим, аніж у групі цетиризину (1,8 проти 7,5%, $p < 0,001$).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ефективності біластину (20 мг), цетиризину (10 мг) і фексофенадину (120 мг) порівняно з плацебо пацієнти із сезонним АР підлягали штучно змодельованому контакту з алергенами. Препарати застосовувалися через 2 години після початку 6-годинного контакту з пилком. Через 4 години після застосування АГП спостерігалось достовірне зменшення вираженості назальних симптомів порівняно з плацебо. При повторному контакті з алергеном (у день 2, через 22-26 годин після введення препарату) зростання інтенсивності цих симптомів у групах лікування було меншим,

ТАБЛИЦЯ. Клінічні профілі еталонних H_1 -АГП другого покоління

Характеристика	БІЛАСТИН	Фексофенадин	Цетиризин	Левоцетиризин	Лоратадин	Дезлоратадин	Ебастин
Селективність до H_1 -рецепторів	+++	+	+	++	+	++	++
Афінність до H_2/H_3 -рецепторів	±	±	±	±	±	±	+
Метаболізм	Не метаболізується	±	±	++	+++	+++	+++
t_{max} (год)	1,3	1-3	1,0	0,9	1,0-1,5	3,0	2,6-4,0 (для метаболітів)
$t_{1/2}$ (год)	14,5	11-15	10,0	7,9	8,4	27,0	15-19 (для метаболітів)
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	Так	Ні	Так/ні (не всі лікарські форми)	Ні	Ні	Ні	Ні

Показаний при АР	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Показаний при кропив'янці	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Чи потрібна корекція дози при дисфункції нирок?	Ні	Ні	Так (за помірної та тяжкої дисфункції)	Так (за помірної та тяжкої дисфункції)	Так	При тяжкій дисфункції слід застосовувати з обережністю	Застосовувати з обережністю
Чи потрібна корекція дози при дисфункції печінки?	Ні	Ні	Так (якщо є супутня ниркова дисфункція)	Так (якщо є супутня ниркова дисфункція)	Так (за тяжкого ураження)	Не вказано	Слід застосовувати з обережністю (при незначному та помірному ураженні)
Чи потрібна корекція дози в осіб похилого віку?	Ні	Ні	Ні (якщо функція нирок є нормальною)	Так (якщо наявне помірно або тяжке ураження нирок)	Ні	Не вказано	Ні
Чи є взаємодії з їжею?	Так (призначається на голодний шлунок)	Не вказано	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
Чи можна застосовувати під час вагітності та лактації?	З обережністю (дані дуже обмежені)	Ні	З обережністю	З обережністю	Ні	Ні	Ні
Чи є клінічно значущі міжлікарські взаємодії?	Ні	Так (з антацидами)	Ні	Малоймовірно (дані відсутні)	Потенційно можливі (з інгібіторами CYP3A4 та CYP2D6)	Ні	Слід застосовувати з обережністю
Чи є взаємодія з алкоголем?	Ні	Не вказано	Слід застосовувати з обережністю	Слід застосовувати з обережністю	Ні	Ні	Ні
Чи можуть пацієнти керувати автомобілем і пристроями?	Так (увага: можлива сонливість)	Так (порушення малоймовірні)	Так (якщо збирається керувати автомобілем, перевірте відповідь на препарат)	Так (якщо збирається керувати автомобілем, перевірте відповідь на препарат)	Так (увага: можлива сонливість)	Так (увага: можлива сонливість)	Так (увага: можлива сонливість)
Протипоказання	Відсутні	Відсутні	Тяжке ураження нирок	Тяжке ураження нирок	Відсутні	Відсутні	Тяжке ураження нирок
Кількість тверджень ARIA щодо рекомендованих АГП, яким відповідає препарат	10	9,5	6	6,5	6,5	6,5	6,5

аніж у групі плацебо. Біластин і цетиризин потужніше знижували назальну секрецію та загальну оцінку симптомів, а тривалість їхньої дії перевищувала показники фексофенадину (Horak F. et al., 2010). У подібному дослідженні K. Hashiguchi та співавт. (2017) застосування біластину (20 мг) забезпечувало достовірно вираженіше зниження оцінки загальних назальних симптомів порівняно з фексофенадином. Інші автори підтвердили, що ефективність біластину при сезонному АР є вищою за показник фексофенадину й що біластин рідше індукує сонливість, аніж цетиризин.

Безпека біластину для центральної нервової системи

C. Garcia-Gea та співавт. (2008) за допомогою низки різних об'єктивних тестів оцінили психомоторні функції здорових осіб, які вживали біластин (20, 40 або 80 мг), гідроксизин (25 мг) і плацебо 1 р/добу протягом 7 днів. Достовірне порушення психомоторних функцій порівняно з плацебо спостерігалось після одноразового застосування гідроксизину та високої дози біластину (80 мг), але для гідроксизину було зафіксовано погіршення цих функцій за трьома тестами, а для біластину –

за двома. Після застосування протягом 7 днів для жодного з препаратів не відзначалося значущих психомоторних порушень. На тлі одноразового та багаторазового застосування біластину в дозах 20 і 40 мг порушень психомоторної функції не спостерігалося.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні S. Conen і співавт. (2011) було з'ясовано, що біластин (у дозі 20 і 40 мг) не мав впливу на здатність здорових добровольців керувати автомобілем на відміну від гідроксизину (50 мг), який значно погіршував цю здатність порівняно з плацебо. Важливо, що здатність керувати автомобілем оцінювали не на думку пацієнтів, а за стандартним відхиленням латерального положення – об'єктивним показником якості керування.

C. Garcia-Gea та співавт. (2014) також оцінили психомоторні функції здорових добровольців, які споживали біластин (20 або 80 мг), цетиризин (10 мг) або гідроксизин (25 мг) разом з алкоголем (0,8 г/кг), лише алкоголь (+ плацебо) та плацебо-комплекс (плацебо алкоголю та плацебо препарату). Будь-яке застосування 80 мг біластину, цетиризину й гідроксизину з алкоголем асоціювалося з погіршенням психомоторної функції, однак застосування біластину в дозі 20 мг разом з алкоголем призводило до такого самого погіршення,

як і вживання лише алкоголю, тобто вплив біластину був незначущим.

Отже, біластин у звичайній і подвоєній дозах (20 і 40 мг) не погіршує психомоторних функцій у зв'язку із седативним впливом і не взаємодіє з алкоголем за умови прийому у звичайній дозі (20 мг).



ВИСНОВКИ

Показник H_1RO дає змогу класифікувати АГП на седативні, малоседативні та неседативні. Неседативні АГП біластин і фексофенадин у звичайних дозах не окупують H_1 -рецептори в мозку, тому їх можна називати АГП, які не проникають у мозок. Хоча ці два препарати є схожими за хімічною природою, біластину притаманна вища афінність до H_1 -рецепторів порівняно з фексофенадином. Оскільки істотні відмінності між клінічною ефективністю різних АГП другого покоління відсутні, важливим аспектом вибору препарату цього класу є ступінь проникнення в мозок і наявність/відсутність седативного ефекту, які асоціюються з безпекою. Показано, що біластин не впливає на психомоторну функцію та здатність керувати автомобілем навіть у дозі 40 мг, яка вдвічі перевищує стандартну дозу.

ДУМКА ЕКСПЕРТІВ

Для лікування АР доцільно застосовувати не просто АГП другого покоління, а АГП із підтвердженою відсутністю седативного ефекту, оскільки поняття «друге покоління» стосується виключно часу розроблення препарату, тому не всі АГП другого покоління є неседативними. Наприклад, кетотифен, який має виражені седативні властивості, належить до другого покоління. Крім того, слід уникати споживання седативних АГП як снодійних препаратів, адже це погіршує якість сну та може забезпечувати несприятливий седативний ефект наступного дня.

Відповідно до класифікації за ступенем окупації H_1 -рецепторів мозку, фексофенадин і біластин відрізняються від інших АГП другого покоління, оскільки не проникають у тканини головного мозку. Ці два препарати найточніше відповідають критеріям ідеальних АГП за рекомендаціями ARIA. Однак існують певні відмінності: біластину притаманна більша потужність зв'язування H_1 -рецепторів порівняно з фексофенадином; біластин уживається 1 р/день, а фексофенадин – 2 р/день. На підставі результатів клінічних досліджень і фармакологічного визначення ступеня седативного ефекту можна вважати, що біластин є одним із найкращих АГП для лікування АР.

Потенційною проблемою лікування будь-якої хвороби може бути міжлікарська взаємодія, тому доцільно обирати H_1 -АГП, які не метаболізуються системою цитохрому P450 і не пригнічують її функціонування. Біластин, метаболізм якого є мінімальним, відповідає й цим вимогам.

У лікуванні АР важливе значення має комунікація між лікарем і пацієнтом. Лікар має розуміти не лише суть симптомів хвороби, а і їхній вплив на якість життя кожного конкретного пацієнта, ступінь задоволеності пацієнта лікуванням і побажання щодо вартості препаратів. Призначаючи H_1 -АГП, лікар повинен обирати неседативні препарати з мінімальною кількістю міжлікарських взаємодій, а також пояснювати пацієнту переваги та ризики обраного препарату.

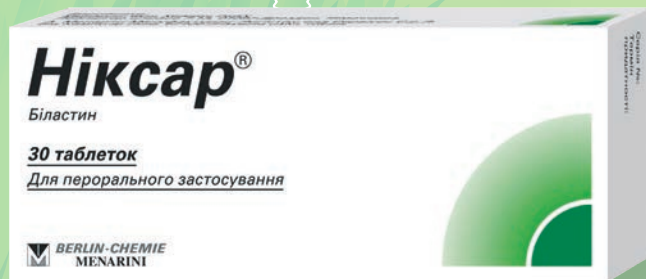
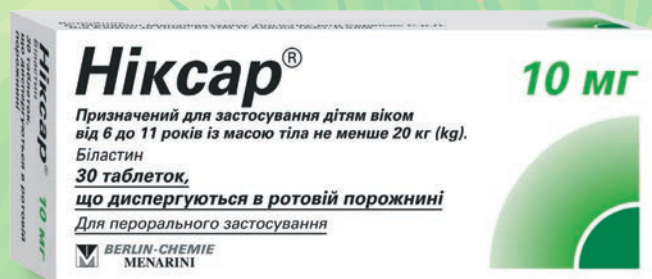
Література

Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (1): 213. doi: 10.3390/ijms20010213.

НІКСАР® – оригінальний препарат біластину

На теренах України оригінальний біластин представлено препаратом Ніксар® («Берлін-Хемі», Німеччина). Ніксар® має дві лікарські форми: таблетки в дозі 20 мг і таблетки, які диспергуються в ротовій порожнині, в дозі 10 мг, що дає змогу забезпечити належне лікування кожному пацієнту відповідно до його потреб. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла ≥ 20 кг, Ніксар® 20 мг – дорослим і дітям віком від 12 років. Препарат застосовується 1 р/добу, що дає змогу досягнути високої прихильності до лікування. Показаннями до застосування препарату Ніксар® є симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного й цілорічного) та кропив'янки.

Перевагами препарату Ніксар® є відповідність вимогам ARIA та EAACI щодо сучасних АГП, підтверджена клінічними дослідженнями ефективність, висока швидкість настання ефекту (через 1 годину) та тривалий період дії (24 години), відсутність седативної дії та негативного впливу на когнітивні функції, можливість застосування в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією, відсутність впливу на здатність керувати автотранспортом, відсутність порушень психомоторних функцій у разі одночасного прийому з алкоголем.



АЛЕРГІЯ НА ВЖАЛЕННЯ Й УКУСИ РІДКІСНИХ АБО МІСЦЕВО ВАЖЛИВИХ ЧЛЕНИСТОНОГИХ: ПОШИРЕННЯ У СВІТІ, ДОСТУПНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Алергія на отруту комах є найчастішою причиною анафілаксії в дорослих у Європі [1].

Більшість системних алергічних реакцій після вжалення комах спричинені перетинчастокрилими *Hymenoptera*, і серед них вид *Vespid* (справжні бджоли) найчастіше зумовлює системні реакції на вжалення (CPB) [1].

Представники родини *Hymenoptera* зазвичай трапляються в регіонах із помірним кліматом.

Медоносні бджоли є культурними комахами, які поширені по всьому світу за винятком полярних регіонів. Вони є другою провідною причиною CPB [1]. Інші перетинчастокрилі, як-от різні роди мурах, спричиняють CPB переважно в Центральній і Південній Америці, Африці, Азії й Австралії. Широко розповсюджені шершні та джмелі або інші види бджіл рідко спричиняють CPB. Комахи-гематофаги (ті, що харчуються кров'ю), як-от москіти та гедзі, зазвичай зумовлюють (значні) місцеві реакції, тоді як CPB спричиняють зрідка.

Глобальне потепління, глобалізація та діяльність людини зумовлюють перерозподіл комах, збільшуючи кількість випадків алергії, спричиненої вжаленням комах у всьому світі [2].

Ця аналітична стаття має на меті визначити рідкісних або місцево важливих комах, які здатні спричиняти CPB, а також рідкісні випадки CPB після вжалення/укусів широко розповсюджених комах та інших членистоногих.

РІДКІСНІ ПЕРЕТИНЧАСТОКРИЛІ, ЩО ЖАЛЯТЬ

◆ Родина *Apidae* ◆

Бджоли



Apis dorsata (гігантська медоносна бджола) є найбільшою та найагресивнішою бджолою в Шрі-Ланці, яка відповідальна за розвиток значної кількості CPB у сільській місцевості [3]. IgE до фосфоліпази A2 (PLA2) *A. dorsata* виявлено в 96,7% пацієнтів з анафілаксією на укуси *A. dorsata*; тобто цей алерген є найважливішим.

Джмелі



Джмелі віддають перевагу прохолодному та помірному клімату; вони трапляються переважно в Європі, Азії та Північній Америці. Налічують близько 250 різних видів джмелів. У Європі найпоширенішим є європейський великий земляний джміль (*Bombus terrestris*) [5]. Джміль може жалити

кілька разів без прикріплення жала до шкіри. Вміст білка в секреті джмелів різниться залежно від виду та становить 10-31 мкг, тоді як у секреті медоносної бджоли міститься 59 мкг білка [6]. Оскільки джмелі не є агресивними, ризик бути вжаленим цими комахами дуже низький. Використання домашніх джмелів як запилювачів сільськогосподарських культур у всьому світі [7] призвело до зростання поширеності алергії на отруту джмелів, особливо серед працівників теплиць і джмелиних ферм [5]. Постійно описуються випадки CPB, спричинені отрутою джмелів, здебільшого на робочому місці [8-11].

◆ Родина *oc (Vespidae)* ◆

Шершні



Vespa crabro (європейський шершень), широко розповсюджений у Європі й Азії, завезений також у США. Вжалення трапляються рідко, а CPB зазвичай виникають після попереднього ураження іншими представниками цього роду, особливо *Vespula* [14]. В одному невеликому дослідженні встановлено, що ризик розвитку небезпечної для життя реакції після укусу *V. crabro* вище порівняно зі вжаленням медоносними бджолами або шершнями *Vespula* в країнах Середземномор'я [15].

Ключові моменти

- CPB на вжалення рідкісними видами бджіл (*Apidae*) є нечастими. Гігантська медоносна бджола *A. dorsata* має місцеве значення та є причиною

більшості випадків СРВ у Шрі-Ланці. Використання одомашнених джмелів як запилювачів сільсько-господарських культур збільшило поширеність СРВ.

- Вжалення представниками родини *Vespidae* (ос) є рідкісними. *Polybia paulista* має місцеве значення в Південній Америці, спричиняючи значну кількість СРВ і смертей. *Vespa velutina* ендемічна для Азії, поширена також у Південній Європі. Через агресивнішу поведінку цієї комахи в Європі зростає кількість СРВ.

◆ Перехресна реактивність ◆

Алергени джмелів і перехресна реактивність із медоносними бджолами

Отрута джмеля подібна до такої медоносної бджоли, але містить декілька унікальних токсинів, яких немає в отруті медоносної бджоли [42, 43]. Алерген джмеля PLA2 має лише 54% ідентичних послідовностей (ІП) з *Api m* [144], що пояснює наявність перехресної реактивності з отрутою медоносної бджоли. Серинові протеази є основними алергенами в отруті джмеля. Вони структурно відрізняються від серинових протеаз *CUB* медоносної бджоли *Api m* [144], маючи лише 33% ідентичності [45].

У когорті пацієнтів з алергією на отруту медоносної бджоли в 73-100% осіб спостерігають зв'язування IgE з отрутою джмеля *in vitro* [43, 46, 47], алергічні реакції на вжалення джмелів зареєстровано в осіб із первинною алергією на отруту медоносних бджіл [8, 10, 43].

Однак пацієнти, які часто контактують із джмелями через професійні особливості, можуть реагувати на унікальні епітопи/алергени (особливо серинову протеазу) в отруті джмеля, котрі не можуть бути ефективно інгібовані секретом медоносних бджіл [47].

Перехресна реактивність отрут представників роду *Vespa*

Отрута *V. crabro* значною мірою ідентична отруті *Vespula* та *Dolichovespula*: ІП між їхніми PLAs1 і антигеном-5 становить 70-75%. Зафіксовано перехресну реактивність між *V. crabro* та *Vespula*, вона має клінічне значення [55-58].

Антиген-5 інвазивного азійського шершня (*V. velutina*), азійського гігантського шершня (*Vespa mandarinia/magnifica*) та *Vespa affinis* майже ідентичний антигену-5 *V. crabro* (ІП – 90-95%) і має 65-70% ІП з *Ves v 5*. Алерген PLAs1 шершнів демонструє 65-70% ІП. Нещодавно в отруті *V. velutina* виявлено два нові алергени (дипептидилпептидаза IV, серинова протеаза) [59].

Завдяки високій схожості отрут різних видів шершнів можна припустити подібну перехресну реактивність між (суб-) тропічними видами *Vespa* з роду *Vespula* та *V. crabro*.

◆ Алергени мурашиної отрути та перехресна реактивність

з іншими отрутами перетинчастокрилих

Алергени

Алергени мурашиної отрути переважно вивчалися на представниках родів *Solenopsis* (вогняні мурахи), *Myrmecia* (мурахи-стрибунці/бульдози) та *Brachyponera* (голчасті мурахи). Хоча основні алергени отрути *Myrmecia* є токсичними пептидами масою менш ніж 10 кДа (пілосуліни), інші мурашині отрути за складом схожі з отрутами бджіл та ос [60]. Лише кілька алергенів мурашиної отрути офіційно визнані номенклатурним підкомітетом IUIS.

Знання про перехресні реакції між отрутами мурах, бджіл, ос, різних видів мурах обмежені.

Ключові положення

- Існує обмежена перехресна реактивність між *Polybia paulista*: перехресна реактивність вища до *Polistes*, аніж до *Vespula* (ІП – 80 проти 60% відповідно).
- Отрута *V. crabro* (європейський шершень) та інших (суб-) тропічних видів шершнів, включаючи *V. velutina*, значною мірою ідентична отруті *Vespula* та *Dolichovespula*.
- Існує значна перехресна реактивність між різними видами вогняних мурах і всередині роду *Brachyponera*. Перехресна реактивність всередині роду *Myrmecia* обмежена.
- Наведені дані свідчать, що перехресна реактивність між бджолами, осама, мурахами, різними видами мурах є помірною або відсутня.

◆ Діагностика ◆

Apidae

У 83,3-92% пацієнтів з анафілаксією на укуси *A. dorsata* виявлено специфічний IgE (cIgE) до отрути *Apis mellifera* [4, 70]. Ця перехресна реактивність дає змогу використовувати отруту *A. mellifera* для діагностики. Подібний підхід може бути використаний у пацієнтів з алергією на бджіл-теслярів [13].

При алергії на отруту джмелів варто провести шкірні тести [8, 11] та виявити cIgE; визначення молекулярних алергенів поки що комерційно не доступне. Також слід визначати cIgE до вірусу гепатиту В, оскільки, крім професійного впливу, ймовірна первинна сенсibilізація через укуси медоносних бджіл [8, 10, 71].

Vespidae

Отрута *V. crabro* значною мірою ідентична отруті *Vespula*, тому алергія до видів *Vespa* може бути діагностована шляхом визначення IgE до отрути *Vespula*.

КОМАХИ-ГЕМАТОФАГИ

◆ Типи реакцій та епідеміологія ◆

Білки слини, що вводяться гематофагами під час харчування кров'ю, спричиняють виникнення

гуморальної та клітинної імунної відповіді в хазяїна, що часто призводить до розвитку шкірних побічних реакцій. У людей і тварин зазвичай спостерігають два основні типи реакцій:

- короточасна негайна реакція з виникненням пухирів, еритеми, свербіжу, які з'являються протягом 15 хвилин;
- уповільнена шкірна реакція з виникненням потовщених сверблячих папул розміром до 10 мм, пік появи яких припадає на 24 години після укусу, вони зберігаються протягом декількох днів.

Існують докази того, що негайна шкірна реакція являє собою IgE-опосередковану реакцію 1-го типу, тоді як уповільнена папула є проявом переважно Т-клітинної реакції [81, 82]. Обидва типи реакції поширені в загальній популяції: в 90% випадків виникає негайна шкірна реакція після укусу комара, в 70% випадків – уповільнена [81, 83-86]. Епідеміологічні дані свідчать, що хазяїн проходить різні стадії підвищеної чутливості до набуття вторинної толерантності.

Значні місцеві реакції

Приблизно 5% пацієнтів страждають від тяжких шкірних реакцій, до яких відносять великі набряки (до 10 см у діаметрі), везикули, пухирі, котрі часто трансформуються у васкуліт і некроз [86-88]. Патологічні механізми, що лежать в основі цих реакцій, недостатньо вивчені. Вони можуть бути представлені реакціями пізньої фази (тип 1), IgG-опосередкованими реакціями 3-го типу, реакціями 4-го типу [86-88]. У дітей ураження можуть супроводжуватися лихоманкою, нездужанням, лімфаденопатією [89]. Папульозна кропив'янка типова для генералізованої гіперчутливості 4-го типу, що характеризується хронічним рецидивним висипом унаслідок укусів бліх та інших комах [90, 91].

Системні реакції

Анафілактичні реакції трапляються рідко, ймовірно, через невелику кількість антигена, що вводиться під час харчування кров'ю. Найчастіше системні реакції виникають після укусів кінських мух і поцілункових клопів [92-96], слинні залози яких містять у 10-30 разів більше білка, ніж комарині [97]. Анафілаксія може розвиватися після укусів комарів, мух цеце та вошей [83, 98-100]. Мастоцитоз є важливим чинником ризику анафілактичних реакцій [98, 100].

Ключові положення

- Алергічні реакції спричиняються алергенами слини.
- Значні місцеві реакції після укусів комах-гематофагів виникають приблизно в 5% населення.
- СРВ трапляються рідко; найчастіше їхніми тригерами є кінські мухи та поцілункові клопи.

Зрідка СРВ можуть виникати після укусів комарів, мух цеце та вошей. Мастоцитоз є важливим чинником ризику СРВ.

◆ Діагностика ◆

Діагностика значною мірою залежить від історії хвороби. Клінічна картина ураження шкіри сама по собі рідко дає змогу встановити конкретну комаху. Укуси бліх і клопів часто мають характерну картину, відому як «сніданок, обід і вечеря» [128].

Комерційні засоби для шкірного тестування та визначення IgE *in vitro* доступні лише для значно обмеженої кількості видів. Із цією метою використовують екстракти всього тіла комах, які характеризуються низькою чутливістю через малу кількість відповідних алергенів слини [91, 114, 129]. Вони також мають низьку специфічність, оскільки містять інгаляційні алергени, не пов'язані з гіперчутливістю до укусів комах (тропоміозин) [91, 129]. Невідповідне зв'язування IgE відбувається через перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти [130]. Декілька алергенів слини експресуються у вигляді рекомбінантних білків, але жоден із них не став комерційно доступним для рутинної діагностики.

◆ Лікування та профілактика ◆

Топічні антигістамінні препарати широко застосовуються при ураженнях шкіри, незважаючи на недостатню кількість доказів їхньої ефективності та високий ризик фоточутливості [86]. Раннє застосування топічних стероїдів може бути корисним для запобігання тяжким місцевим реакціям [87]. Попередній прийом пероральних антигістамінних препаратів у звичайних щоденних дозах значно зменшує розмір пухирців і свербіж за негайних реакцій, спричинених укусами комарів, у дорослих і дітей [132-135].

Уникнення укусів є ключовим заходом у лікуванні підвищеної чутливості до укусів комах. Серед репелентів DEET (N,N-діетил-3-метилбензамід) та ікаридин/пікаридин вважаються найпотужнішими засобами від комах, які ефективні проти широкого спектра комах, а також кліщів [136]. У відповідних концентраціях обидва препарати можна використовувати в дітей віком ≥2 роки. Оптимального контролю над комахами та кліщами можна досягти, додатково обробляючи одяг і сітки перметрином, який діє як репелент й інсектицид [137].

Специфічна імунотерапія проводилася в обмеженій кількості досліджень у дорослих і дітей зі шкірною/системною алергією на укуси комарів [138-141]. Усі дослідження повідомляли про значну користь від імунотерапії, але якість досліджень була низькою з погляду кількості контрольних суб'єктів, кількості пацієнтів або параметрів зчитування.

Література

Sturm G. Allergy to stings and bites from rare or locally important arthropods: worldwide distribution, available diagnostics and treatment. *Allergy*. 2023; 78: 2089-2108. doi: 10.1111/all.15769.

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД / МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ – ПОТУЖНА ТА ШВИДКА ДІЯ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Алергічний риніт (АР) є поширеним алергічним захворюванням, тригерами якого виступають пилок трав і дерев, лупа тварин, кліщі домашнього пилу, пліснява тощо (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2019). Поширеність АР чітко залежить від віку. Зокрема, в когортному дослідженні M. Westman і співавт. (2020) у віці 4 років частка сенсibilізованих до тимопіївки лучної (*Phleum pratense*) осіб становила 9,7%, у віці 8 років – 28,4%, а у віці 16 років – 37,1%. Пік захворюваності на АР спостерігається на 2-4-й декадах життя (Seidman M.D. et al., 2015).

Типовими симптомами АР є нежить, закладеність носа, чхання та свербіж носа (Klimek L. et al., 2018; Wheatley L.M., Togias A., 2015), а також сльозотеча, свербіж і почервоніння кон'юнктиви, свербіж у горлі, ротовій порожнині та зовнішніх слухових ходах, загальна слабкість, нездужання, втомлюваність, розлади сну (Klimek L. et al., 2019, 2020). Ці симптоми мають значний несприятливий вплив на якість життя та роботу чи навчальну продуктивність (Marple B.F. et al., 2007; Meltzer E.O., 2016). АР асоціюється зі значними фінансовими витратами. Наприклад, у 2016 р. лише в США на лікування цієї хвороби було витрачено близько 24,8 млрд доларів (Mudarri D.H., 2016).

Хоча традиційно АР поділяють на сезонний і цілорічний, ці терміни є недосконалими; крім того, ці види АР можуть існувати в пацієнта одночасно. Статистика свідчить, що близько 80% пацієнтів мають змішану форму (Ciprandi G. et al., 2005; Crown W.H. et al., 2003). У зв'язку з цим сучасніша класифікація передбачає поділ на інтермітентний і персистивний АР (Klimek L. et al., 2019; Bousquet J. et al., 2001).

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АР

У патофізіології АР бере участь низка біохімічних медіаторів. У фазі ранньої реакції (протягом кількох хвилин після контакту) провідну роль відіграють прозапальні медіатори опасистих клітин, зокрема гістамін, а також лейкотрієни та простагландини. Саме ці речовини спричиняють такі симптоми, як закладеність і свербіж носа, чхання, ринорея. На пізніх стадіях реакції (через кілька годин і пізніше) спостерігається

залучення клітин запалення (еозинофілів, базофілів, моноцитів і нейтрофілів), які вивільняють інтерлейкіни та можуть зумовлювати тривалі (хронічні) симптоми (Tran N.P. et al., 2011; Klimek L. et al., 2024).

ЛІКУВАННЯ АР

Лікування АР передбачає уникнення контакту з алергенами, фармакотерапію, імунотерапію та нефармакологічні методи лікування (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2019; Blaiss M.S., 2011). Оскільки уникати алергенів не завжди можливо, головним напрямом у разі симптоматичного АР є фармакотерапія. Основними засобами останньої є інтраназальні кортикостероїди (ІНКС), інтраназальні (ІНАГП) та пероральні антигістамінні препарати (ПоАГП), антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні кромоглікати, інтраназальні та пероральні вазоконстриктори, засоби для промивання порожнини носа (Klimek F. et al., 2023; Klimek L. et al., 2018, 2020; Wise S.K. et al., 2018).

Відповідно до рекомендацій ARIA препаратами першої лінії для лікування будь-якої форми АР у зв'язку з високою ефективністю та переносимістю є ІНКС (Wise S.K. et al., 2018). Ефективність усіх ІНКС є зіставною, однак є певні відмінності в системній біодоступності цих засобів (Klimek F. et al., 2023). Зокрема, системна біодоступність мометазону фуруату, циклесоніду, флутиказону фуруату та флутиказону пропіонату є найнижчою серед усіх препаратів цього класу (Blaiss M.S., 2011), що дає змогу мінімізувати ризик розвитку системних побічних ефектів (Sastre J., Mosges R., 2012). Слід зауважити, що підвищення доз

ІНКС не забезпечує жодних додаткових переваг, адже криві «доза – відповідь» для цього класу препаратів є досить плоскими (Meltzer E. et al., 2013). Особливу увагу привертають ІНКС групи фуроатів, оскільки їм притаманна висока ліпофільність, яка сприяє проникненню в епітелій носової порожнини та захопленню фосфоліпідами клітинних мембран. Ці фармакокінетичні властивості дають фуроатам змогу реалізувати потужний локальний ефект на тлі низької системної biodоступності мометазону фуроату, яка є найнижчою <0,1% (Samolinsky B. et al., 2023).

У пацієнтів із незначною/помірною тяжкістю АР ефективними можуть також бути ІНАГП або ПоАГП (Klimek F. et al., 2023), хоча ІНКС мають перевагу над ПоАГП у всіх групах пацієнтів з АР (Klimek L. et al., 2019; Bedard A. et al., 2019).

О Фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП

Зважаючи на широку доступність і безрецептурний продаж багатьох протиалергічних препаратів, значна кількість пацієнтів самостійно комбінуює різні засоби: ІНАГП, ПоАГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, стабілізатори опасистих клітин, ІНКС тощо (Canonica G. et al., 2007; Navarro A. et al., 2011; Price D. et al., 2015). Однак така поліпрагмазія, як-от довільне поєднання ІНАГП та ІНКС, не дає жодних переваг над монотерапією ІНКС (Anolik R. et al., 2008; Esteitie R. et al., 2010). Це пов'язано з тим, що фармакологічні та фармакодинамічні властивості зазначених препаратів не збалансовані (Klimek L., Casper I., 2020). Наприклад, ІНКС являють собою ліпофільні розчини, а ІНАГП – гідрофільні. Це означає, що після впорскування ІНКС застосування ІНАГП не матиме ефекту, оскільки ліпофільний розчин ІНКС сформує тонку ліпідну плівку на слизовій оболонці, перешкоджаючи ІНАГП потрапити до клітин. У зв'язку з цим пацієнти, які на власний розсуд комбінують монопрепарати, не можуть досягти полегшення симптомів і не задоволені своїм лікуванням (Price D. et al., 2015; Bousquet P. et al., 2013; Ciprandi G. et al., 2011).

За результатами опитування, проведеного Американською академією оториноларингології й алергології, 47% пацієнтів з АР, які приймають щонайменше один базисний препарат, потребують іще ≥2 рецептурних препаратів та 1 безрецептурного препарату для усунення симптомів. Прийом кількох засобів значно підвищує витрати на медичну допомогу й може призводити до порушення рекомендацій щодо дозування фармакопрепаратів, тому для ефективного усунення симптомів АР потрібні медикаменти, які мають водночас швидку та стійку дію й мінімальну кількість побічних ефектів (Marple B.F. et al., 2007). Саме з цією метою було створено інноваційні препарати – фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП, які поєднують переваги ІНАГП (швидкий початок дії)

й ІНКС (висока стійка ефективність, здатність усувати закладеність носа) та є дієвими навіть у пацієнтів із тяжкими симптомами АР (Klimek L. et al., 2019; Klimek L., Casper I., 2020).

У січні 2022 р. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило комбінований назальний спрей – фіксоване поєднання ІНАГП олопатадину гідрохлориду й ІНКС мометазону фуроату – Оло/Мом (Ріалтріс, «Гленмарк Фармасьютікалс ЛТД») – для лікування АР у пацієнтів віком ≥12 років (Lim L. et al., 2023; FDA, 2022). Кожна з цих активних речовин являє собою ефективний і добре переносимий засіб для лікування АР. Олопатадин має подвійну дію: селективного гістаміноблокатора та стабілізатора опасистих клітин. Окрім того, цей АГП зменшує вираженість запалення, протидіє презентації антигенів та експресії прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії (Simons F.E.R., Simons K.J., 2011). Своєю чергою, мометазон має потужний прозапальний ефект, оскільки пригнічує експресію генів, відповідальних за ініціацію та підтримку запальних процесів, а також за експресію молекул адгезії (Klimek L. et al., 2024). Цікаво, що мометазону фуроат демонструє явище тиксотропії, яке передбачає перебудову колоїдної структури препарату й підвищення тривалості його перебування на поверхні слизової оболонки носової порожнини (Samolinsky B. et al., 2023). Фармакокінетичні характеристики цих активних речовин наведено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Фармакокінетичні характеристики олопатадину та мометазону (Lim L. et al., 2023)

Показник		Олопатадин	Мометазон
Усмоктування	Час до досягнення максимальної концентрації	1 година	1 година
	Максимальна концентрація	19,80 нг/мл	9,92 нг/мл
Розподіл	Зв'язування з білками	55%	98-99%
Метаболізм		Значною мірою не метаболізується	
Елімінація	Період напіврозпаду	9 годин	18 годин
	Виведення	Із сечею – 70%, із фекаліями – 17%	Переважно із жовчю

Ефективність фіксованої комбінації Оло/Мом вивчалася в низці досліджень. Первинними кінцевими точками виступали оцінка за шкалами iTNSS (Instantaneous Total Nasal Symptom Score; миттєва оцінка загальних назальних симптомів) та/або rTNSS (Reflective Total Nasal Symptom Score; рефлексивна

оцінка загальних назальних симптомів), вторинними – оцінка за шкалами rTOSS (Reflective Total Ocular Symptom Score; рефлексивна оцінка загальних очних симптомів) та/або iTOSS (Instantaneous Total Ocular Symptom Score; миттєва оцінка загальних очних симптомів), оцінка якості життя за опитувальником для пацієнтів із ринокон'юнктивітом – RQLQ(S).

У дослідженні P. Patel і співавт. (2018) застосування спрею Оло/Мом 1 і 2 р/добу достовірно зменшувало оцінку за iTNSS у пацієнтів з АР порівняно з плацебо. С.Р. Andrews і співавт. (2019) отримали подібні результати: застосування комбінації Оло/Мом знижувало оцінку за rTNSS порівняно з плацебо та монопрепаратами олопатадину й мометазону.

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження G.N. Gross і співавт. (2019) включало 1176 учасників із сезонним АР, яких рандомізували в 4 групи лікування: Оло/Мом 2 р/добу, монотерапія олопатадином, монотерапія мометазоном і плацебо. Комбінація Оло/Мом продемонструвала статистично та клінічно значущу перевагу над усіма іншими видами лікування за показниками rTNSS (рис.). Початок дії Оло/Мом спостерігався через 15 хвилин після розпилювання та зберігався протягом усього курсу лікування, що свідчить про ефективність цієї комбінації і при гострих, і при хронічних алергічних реакціях.

Аналогічні результати отримали також F.C. Hampel і співавт. (2019) та N. Segall і співавт. (2019). У дослідженні останніх було показано, що комбінація Оло/Мом добре переноситься та не спричиняє тахіфілаксії навіть за тривалого застосування (понад 52 тижні). Узагальнення даних вищезгаданих досліджень виявило, що найчастішими побічними ефектами Оло/Мом (поширеністю $\geq 1\%$) виступали дисгевзія та носові кровотечі. Анафілактичних реакцій не спостерігалось. Не повідомлялося також про міжлікарські взаємодії Оло/Мом (Lim L. et al., 2023).

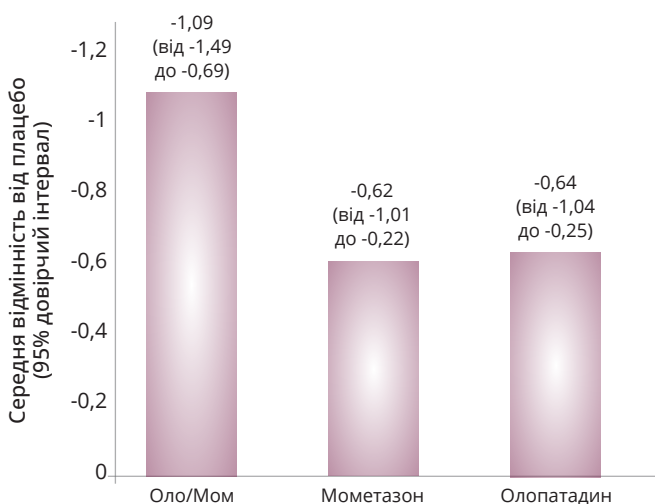


Рис. Порівняння оцінки за rTNSS через 14 днів лікування

Отже, комбінація Оло/Мом поєднує переваги ІНКС та ІНАГП. ІНАГП ефективно усувають назальні симптоми, починають діяти через 15-30 хвилин і доставляються одразу в тканини носової порожнини, що мінімізує ймовірність системних побічних ефектів (Seidman M.D. et al., 2015; Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019; Nickels A.S. et al., 2011). ІНКС потужно протидіють не лише назальним, а й очним симптомам АР, покращують якість сну та якість життя загалом (Seidman M.D. et al., 2015; Penagos M. et al., 2008; Bielory L. et al., 2011; Herman H. et al., 2007). Проведені клінічні дослідження не виявили збільшення частоти побічних ефектів на тлі застосування Оло/Мом порівняно з окремими компонентами цієї комбінації (Gross G.N. et al., 2019; Hampel F.C. et al., 2019). Оло/Мом достовірно зменшує оцінку за шкалами rTNSS, iTNSS, rTOSS та iTOSS.

Оло/Мом демонструє перевагу й над іншими комбінаціями ІНКС та ІНАГП. Наприклад, в опитуванні S. Fifer і співавт. (2023) пацієнти з помірно тяжким і тяжким АР оцінювали комбінації Оло/Мом й азеластину/флутиказону за 11 показниками, 7 з яких мали сенсорний характер (смак, післясмак і запах препарату, подразнення слизової оболонки носової порожнини, провокація чхання, наявність постназального стікання, провокація сухості носа/рота), а 4 були пов'язані безпосередньо з лікуванням (зручність, швидкий початок дії, тривалість дії, контроль симптомів АР). Пацієнти, які застосовували Оло/Мом, у 7 з 11 доменів були достовірно більш задоволені, ніж особи групи азеластину/флутиказону. Автори наголошують, що сприятливі сенсорні властивості можуть підвищувати прихильність пацієнтів до лікування, тому для таких людей особливо доцільно застосовувати Оло/Мом.

ВИСНОВКИ

У фармакотерапії АР застосовуються ІНКС, ІНАГП, ПоАГП, антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні кромоглукати, інтраназальні та пероральні вазоконстриктори. За умови достатньої пенетрації крізь епітеліальний шар топічні засоби можуть досягти достовірно вищих концентрацій у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, аніж системні, а їхній ефект настає швидше. Фіксовані комбінації ІНКС та ІНАГП у формі назальних спреїв значно покращують лікування помірно тяжкого й тяжкого АР. Такі препарати забезпечують значне зменшення симптомів і покращення якості життя. Фіксована комбінація Оло/Мом може виступати лікуванням першої лінії для пацієнтів із помірно тяжким АР віком ≥ 12 років. В аспекті сатисфакції пацієнтів Оло/Мом має перевагу над іншою відомою комбінацією ІНКС та ІНАГП, що може мати сприятливий вплив на прихильність.



Ганна Володимирівна КАСЬЯНЕНКО, кандидатка медичних наук, керівниця Клініки алергології, імунології та педіатрії (м. Одеса), дійсний член Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI)

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ ПОКОЛІНЬ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Питання вибору антигістамінного засобу для застосування в педіатричній практиці є актуальним із погляду забезпечення не лише високої ефективності лікування, а й високого профілю безпеки. Пошуковий запит проводився в наукометричній базі PubMed глибиною в 1 рік і включав комбінацію слів antihistamines і child. Вибірковим пошуковим методом було оброблено декілька десятків наукових статей. Аналіз показав переваги H_1 -антигістамінних препаратів (АГП) другого покоління й особливо їхніх активних метаболітів, як-от дезлоратадин, для застосування в дітей з алергічним ринітом (АР) чи кропив'янкою.

Гістамін є біогенним аміном, що відповідає в організмі людини за багато важливих фізіологічних функцій, але за певних умов бере участь і в патогенезі низки патологічних станів. Дія гістаміну опосередкована його рецепторами, що експресуються на різних клітинах [1]. Тому найлогічнішим способом запобігання негативним ефектам гістаміну в організмі є блокада відповідних рецепторів. Це завдання й виконують АГП, що функціонують як обернені агоністи, зв'язуючись із H_1 -рецепторами гістаміну [2, 3].

Відкриття перших H_1 -АГП у 1940-х роках сприяло розробленню численних антагоністів H_1 із широким застосуванням за багатьма показаннями [1]. H_1 -АГП є основними засобами для лікування алергічних захворювань, як-от АР і кропив'янка [2]. Системні АГП рекомендовані сьогодні й у лікуванні алергічного кон'юнктивіту в дітей [4]. Окрім того, H_1 -АГП можуть бути використані при інших пов'язаних алергічних станах, як-от вторинні симптоми анафілаксії, щоб забезпечити пацієнтам більший комфорт, у тому числі при алергічній астмі, залежно від індивідуальних особливостей [2]. Повідомляється також, що H_1 -АГП широко використовуються в дітей для полегшення симптомів застуди [5]. Пероральний дезлоратадин показав свою ефективність і в комплексному лікуванні дітей дошкільного віку з гіпертрофією аденоїдів [6].

АР уражає понад 400 мільйонів людей у всьому світі, що робить його одним із найпоширеніших хронічних захворювань [7]. АР є частим

захворюванням серед дітей, що охоплює близько 40% населення в деяких географічних районах [8]. Майже в половини пацієнтів з АР симптоми розвиваються у віці до 6 років [7]. Терапія включає АГП [9], які особливо показані при симптомах, що виникають унаслідок вивільнення медіаторів, головним чином гістаміну. Такими гістамінозалежними симптомами є свербіж, чхання та ринорея [8]. При цьому сучасні рекомендації містять H_1 -АГП другого покоління [10] (так звані неседативні) завдяки їх вищому, порівняно з першим поколінням, профілю безпеки та кращій ефективності. З-поміж препаратів другого покоління виділяють активні метаболіти (іноді їх називають третім поколінням H_1 -антигістамінних засобів [11]). На сьогодні література рясніє великими метааналізами та систематичними оглядами, що встановлюють безпеку й ефективність цієї групи препаратів у дорослих і дітей з АР [2]. Варто звернути увагу, що серед пероральних АГП другого покоління та їхніх активних метаболітів, схвалених саме для педіатричного застосування Американською академією алергії, астми й імунології та Американським коледжем алергії, астми й імунології [7], в Україні має показання до застосування при АР у дітей віком 1 рік тільки дезлоратадин.

Старі препарати першого покоління більше не рекомендуються для використання через їхній добре задокументований негативний профіль різних побічних ефектів [2, 5]. Незважаючи на це, вони досі широко використовуються в педіатричних пацієнтів завдяки їх тривалій історії застосування [5], а також

спробам використати таку побічну дію, як снодійний ефект, на користь, хоч ця проблема нині вирішується іншим способом. Так, АР дійсно знижує в дорослих і дітей якість сну [12], і потрібно її покращувати. Деякі антигістамінні ліцензовані препарати дійсно дозволені як снодійні [13], навіть застосовуються в педіатричних відділеннях невідкладної допомоги при розладах психічного та поведінкового здоров'я [14]. Проте таке використання характеризується низькою доказовістю щодо ефективності й ризиком розвитку побічних ефектів у вигляді седації та сонливості наступного дня [13].

Наприклад, подвійне сліпе рандомізоване контрольоване клінічне дослідження показало, що H_1 -АГП першого покоління гідрохлорид гідроксизину (диметрол) у цьому плані не ефективніший за плацебо [15]. Дослідження іншого досі часто застосовуваного в дітей препарату першого покоління, диметиндену, виявило, що його токсична для дітей доза становить усього 0,5 мг/кг маси тіла [16]. При цьому серед побічних ефектів у разі застосування диметиндену в дітей навіть у терапевтичних дозах – епізоди нічного апное. Якщо врахувати, що АР і сам по собі спричиняє безладне дихання уві сні й обструктивне апное уві сні [12], лікування препаратом із таким самим ефектом іще більше підвищує ризики. Отже, спроби покращити якість сну в пацієнтів з АР завдяки побічній дії першого покоління H_1 -АГП, по-перше, є малоефективними, а по-друге, ще й супроводжуються підвищеними ризиками погіршення стану, аж до зупинки дихання.

На відміну від препаратів першого покоління, препарати другого покоління впливають на якість сну завдяки своїй основній дії – ефективному зменшенню тяжкості симптомів АР [12]. Дослідження, в якому прямо порівнювали ефективність H_1 -АГП першого та другого поколінь, проведене нещодавно в Японії, довело, що суб'єктивна якість сну та глобальний показник Піттсбурзького індексу якості сну у хворих на АР були покращені лише в групі, яка приймала препарати другого покоління [17]. Отже, побічна снодійна дія першого покоління H_1 -АГП навіть для пацієнтів із порушеннями сну при АР виявилася непотрібною у зв'язку з появою ефективнішого другого покоління. На жаль, залишки снодійного й седативного ефектів часом проявляються й у препаратів нового покоління, тому до їх вибору теж слід підходити зважено. Наприклад, проведеним в Англії дослідженням, яке цитується в сучасних джерелах [18], установлено, що шанси на сонливість/седацію були більш ніж у 6 разів вищими в пацієнтів, які застосовували левоцетиризин, аніж у тих, хто приймав дезлоратадин. Отже, дезлоратадин має кращий профіль безпеки.

Бути вільним від непотрібних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, важливо й для пацієнтів із кропив'янкою [19]. Тому в терапії таких пацієнтів основу теж становлять АГП саме другого покоління та їхні активні метаболіти [20]. Лоратадин, дезлоратадин, цетиризин і левоцетиризин є препаратами першої лінії лікування хронічної спонтанної кропив'янки [21]. Вони визнані кращими за АГП першого покоління, оскільки вибірково блокують периферичні рецептори, тому спричиняють менше побічних явищ, включаючи седативний і антихолінергічний впливи [22]. Опубліковано достовірні дані про регулярне, а не за потреби, використання H_1 -АГП у разі кропив'янки, в тому числі при лікуванні дітей [2]. Слід також звернути увагу, що серед усіх препаратів другого покоління та їхніх активних метаболітів в Україні має показання до застосування при кропив'янці в дітей віком 6 місяців тільки дезлоратадин – завдяки найвищому профілю безпеки.

Питання безпеки H_1 -АГП у лікуванні кропив'янки є особливо актуальним також і через додаткову проблему: багато пацієнтів реагують не повністю, тому для контролю хвороби рекомендується збільшити дозування препарату [21]. Європейська академія алергії та клінічної імунології (EAACI), Європейська мережа глобальної алергії й астми (GA2LEN), Європейський дерматологічний форум (EDF) (EuroGuiDerm), Азійсько-Тихоокеанська асоціація алергії, астми та клінічної імунології (APAAACI) рекомендують збільшити дозу до 4 разів у тих пацієнтів, які не реагують на звичайну терапевтичну [22]. Зрозуміло, що при підвищенні дози препарату можна очікувати збільшення не лише його ефективності, але й, на жаль, і ризику побічних ефектів. Безпечність збільшення дози понад звичайну терапевтичну доведена саме для H_1 -АГП другого покоління та їхніх активних метаболітів [22, 23]. Зокрема, дослідження, опубліковане 2024 року, підтвердило ефективність і безпеку щоденного застосування дворазової дози дезлоратадину пацієнтам із помірним і тяжким перебігом хронічної спонтанної кропив'янки, які не відповідали на лікування звичайною терапевтичною дозою [24]. При підвищенні дози дезлоратадину показник активності кропив'янки значно знизився, серйозні побічні явища не відзначалися, а параметри якості життя, як-от сон і повсякденна активність, покращилися [24]. Своєю чергою, це є ключовим чинником для оптимального когнітивного, фізичного та психологічного розвитку дитини [15].

Отже, аналіз найсучасніших даних літератури показав переваги H_1 -АГП другого покоління, особливо їхніх активних метаболітів, як-от дезлоратадин, для застосування в дітей з АР чи кропив'янкою з погляду ефективності й високого профілю безпеки.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПРИЙОМУ РУПАТАДИНУ НА ВИМОГУ ПОРІВНЯНО З ЩОДЕННИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ЗА ХРОНІЧНОЇ СПОНТАННОЇ КРОПИВ'ЯНКИ: РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Переклала канд. мед. наук Тетяна Можина

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) є поширеним, довготривалим, виснажливим дерматологічним захворюванням, яке супроводжується сильним свербінням [1, 2]. Через сильний свербіж і непередбачуваний перебіг ХСК здатна суттєво впливати на якість життя пацієнтів [3, 4]. Виникнення кропив'янки переважно зумовлене вивільненням із тучних клітин [5] гістаміну, ліпідних медіаторів, включаючи фактор активації тромбоцитів, запальних цитокінів, які спричиняють активацію сенсорних нервів, вазодилатацію, екстравазацію та міграцію еозинофілів, базофілів й інших запальних клітин [1].

Щоденне застосування неседативних H_1 -блокаторів гістамінних рецепторів 2-го покоління (нс H_1 -блокатори) рекомендовано як терапію першої лінії ХСК [1]. Однак велика кількість пацієнтів приймає антигістамінні препарати на вимогу замість того, щоб використовувати їх як засіб щоденної профілактики. Дослідження, проведені за участю хворих на алергічний риніт, довели, що нс H_1 -блокатори краще й ефективніше контролюють ознаки захворювання, якщо їх приймають щоденно, а не на вимогу з метою полегшення симптомів [6-8].

Досягнення достатнього контролю над ознаками кропив'янки часто потребує підвищення дози нс H_1 -блокатора, яка може значно перевищувати рекомендовану добову [10-13]. Пацієнти деколи збільшують стандартну дозу в 4 рази, що іноді дає змогу ефективніше нівелювати деякі типи хронічної кропив'янки [10-13]; але в багатьох випадках збільшення дози не забезпечує контролювання та нівелювання симптомів [14].

Рупатадин є пероральним нс H_1 -блокатором, рекомендованим для лікування кропив'янки в дорослих і дітей віком ≥ 2 роки [16, 17]. Він пригнічує

гістамінові H_1 -рецептори та фактор активації тромбоцитів [18-20], що, як вважається, провокують виникнення основних ознак і симптомів ХСК [21]. Рупатадин пригнічує запалення на ранній і пізній стадіях [20, 22], забезпечуючи таким чином швидке та тривале полегшення симптомів за одноразового прийому протягом доби [23]. Він ефективний, добре переноситься навіть у разі лікування кропив'янки протягом 1 року в дозі 10 мг [24, 25], сприяє помітному зменшенню активності захворювання при збільшенні дози до 20 мг [26].

У цьому дослідженні ми прагнули оцінити довгострокові потенційні хворобомодифікувальні ефекти рупатадину, можливі наслідки його застосування у високих дозах, порівняти ефективність і безпеку прийому рупатадину на вимогу з щоденним застосуванням у хворих на ХСК.

МЕТОДИ

● Дизайн дослідження

У цьому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому випробуванні з підвищенням

дозування досліджували ефективність, безпеку та довгострокові наслідки лікування хворих на ХСК за допомогою рупатадину за умови його використання «на вимогу» порівняно з щоденним прийомом; дослідження проведене в спеціалізованих центрах із лікування кропив'янки в Німеччині й Іспанії.

На рисунку 1 представлено дизайн дослідження: він складався з фази скринінгу (2 тижні), лікування (8 тижнів) і спостереження (6 тижнів). Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:2 для включення в одну з двох сліпих основних груп наприкінці скринінгової фази: в групі А1 хворим призначали 10 мг рупатадину перорально (1 таблетка плацебо щодня / 1 таблетка рупатадину 10 мг) на вимогу, в групі В1 хворим призначали 10 мг рупатадину щоденно 1 раз на добу (1 таблетка рупатадину 10 мг на добу / 1 таблетка плацебо 10 мг на добу за потреби). На 4-му тижні (після 2 тижнів лікування) дослідники оцінювали відповідь на лікування: якщо констатували повну відповідь на терапію, за результатами шкали «Щотижнева оцінка активності кропив'янки» (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7=0), пацієнт залишався в групі А1 або В1. Якщо ремісії не було досягнуто, хворих переводили з групи А1 до групи А2, що супроводжувалося фіктивною (несправжньою) зміною лікування: вони продовжували приймати 10 мг рупатадину на вимогу (2 таблетки плацебо щодня та 1 таблетка рупатадину 10 мг на вимогу); пацієнтів із групи В1 (10 мг рупатадину на добу) переводили до групи В2 (20 мг (2 таблетки) рупатадину на добу + 1 таблетка плацебо на вимогу).

Після закінчення фази лікування на 10-му тижні всі пацієнти увійшли у відкриту фазу дослідження, в якій хворі отримували препарати не щоденно,

а лише на вимогу: тобто пацієнтам було дозволено приймати максимум 1 таблетку 10 мг рупатадину на добу за потреби.

● **Пацієнти**

У цьому дослідженні могли брати участь хворі, якщо:

- вони були віком ≥ 18 років;
- мали підтверджений діагноз ХСК з ангіоневротичним набряком або без нього;
- ознаки захворювання тривали принаймні 3 доби на тиждень протягом останніх 6 тижнів до проведення скринінгу (обов'язкові ознаки кропив'янки: висипання та свербіж);
- спостерігалася значна активність захворювання на етапі скринінгу (UAS7 ≥ 6);
- тривалість ХСК була щонайменше 3 місяці;
- пацієнти надали письмову інформовану згоду. Жінки дітородного віку повинні були використовувати ефективні засоби контрацепції.

● **Цілі дослідження**

Основна мета цього дослідження – порівняння активності захворювання ХСК, яку визначали за допомогою UAS7, наприкінці фази спостереження (16-й тиждень) у пацієнтів, котрі отримували рупатадин на вимогу, й у хворих, які приймали його щоденно, протягом фази лікування.

Вторинні цілі включали порівняння:

- ефективності 10 мг рупатадину протягом фази лікування при використанні на вимогу та в режимі щоденного прийому;
- активності захворювання при використанні 10 та 20 мг рупатадину (група В2, парний аналіз);
- значень UAS7 протягом періоду спостереження у хворих, які повністю відповіли на лікування

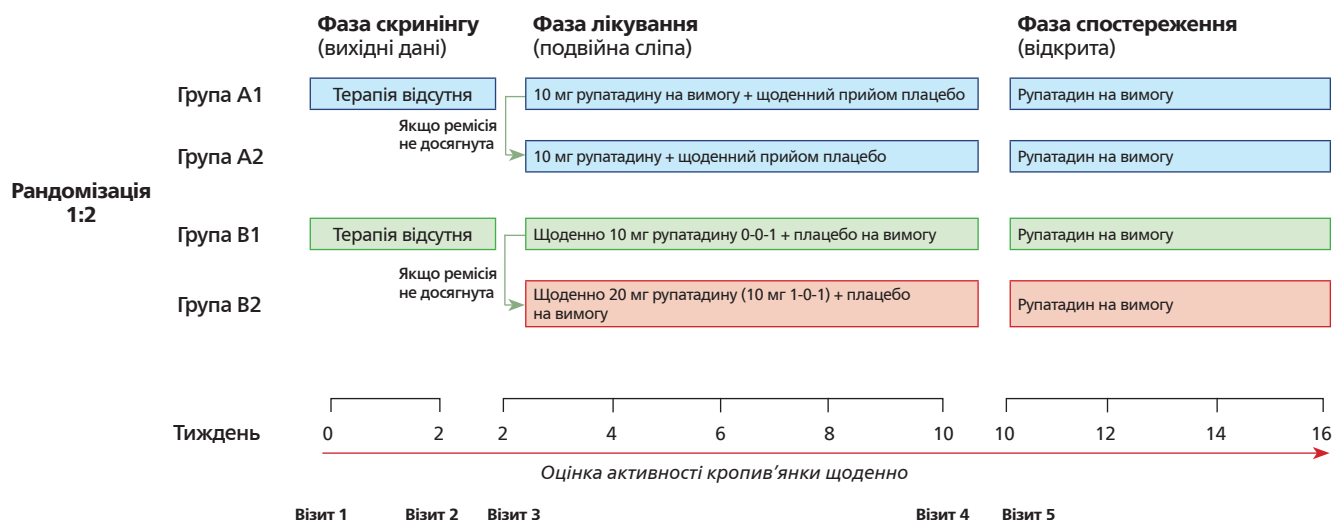


Рис. 1. Схема дослідження

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг



- ✓ Подвійний ефект (анти-Н₁ + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiaci.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27758758. 2. Maiti R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol.136, № 8. P.796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA118949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donado E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 5. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. Allergy. 1998;53(Suppl.1):131. 6. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:S622-627. 7. Bender BG et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:770-776. 8. Vuurman E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007;22(5):289-297. 9. Barbano MJ et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004;50:311-321

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтесь з повною зареєстрованою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.П. № UA118949/01/01 від 10.09.2021). Даний матеріал є власністю ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» та використовується виключно співробітниками ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА»

В АПТЕКАХ
З ТРАВНЯ



ZENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

(UAS7=0) та не відповіли на терапію наприкінці фази лікування;

- активності захворювання під час фази спостереження в пацієнтів, які на етапі лікування отримували рупатадин на вимогу й щоденно.

Також аналізували безпеку й переносимість 10 та 20 мг рупатадину.

● Кінцеві точки

Із метою визначення активності захворювання в усі часові точки використовували шкалу UAS7 (діапазон – 0-42), за допомогою якої оцінювали тяжкість висипання та свербіжу [27]. Досягнення значення UAS7=0 на 4-му та 10-му тижнях вважали досягненням «повної відповіді» на лікування. Активність захворювання оцінювали також за допомогою загальної оцінки захворювання лікарем і характеризували її як легку, помірну, тяжку або відсутню. Тест контролю кропив'янки (ТКК; діапазон – 0-16) використовували для визначення ступеня контролю захворювання: бали ≥ 12 вказували на добре контрольований перебіг ХСК, бали ≤ 11 свідчили про поганий контроль [28].

Якість життя пацієнтів, асоційовану з ХСК, оцінювали за допомогою дерматологічного індексу якості життя (DLQI; діапазон – 0-30) [29] і опитувальника якості життя при хронічній кропив'янці (CU-Q2oL; діапазон – 0-100, де висока кількість балів указує на значніше погіршення) [30]. Безпеку терапії оцінювали на підставі даних об'єктивного обстеження, життєво важливих показників, повідомлень про побічні реакції (ПР). Аналіз проводили на початковому етапі, а також на 2-му, 4-му, 10-му та 16-му тижнях.

РЕЗУЛЬТАТИ

● Зіставність вихідних характеристик сформованих груп

Загалом критеріям включення в дослідження відповідали 77 хворих на ХСК; 63 пацієнтів рандомізували в дві основні групи: групу А1 становив 21 пацієнт, групу В1 – 42 особи. Зрештою, завершили дослідження за протоколом 18 хворих із групи А1 і 31 хворий із групи В1.

16-й тиждень: вірогідна різниця в активності захворювання серед пацієнтів, які приймали рупатадин на вимогу та щоденно, була відсутня

Наприкінці фази спостереження (16-й тиждень) первинної кінцевої точки не було досягнуто; пацієнти, які отримували рупатадин на вимогу, мали лише незначні відмінності в активності захворювання за шкалою UAS7 порівняно з хворими, які щоденно приймали рупатадин до 10-го тижня лікування (15,9 проти 12,1 відповідно; $p=0,122$; рис. 2).

Крім того, на 16-му тижні не виявлено вірогідної різниці в значеннях UAS7 у пацієнтів, які досягли повної відповіді (UAS7=0), та хворих, які не відповіли на лікування (всі інші пацієнти) наприкінці фази лікування на 10-му тижні.

Значення UAS7 у пацієнтів, котрі раніше приймали рупатадин на вимогу, дещо знизилися на тлі збільшення прийому рупатадину, тоді як показники UAS7

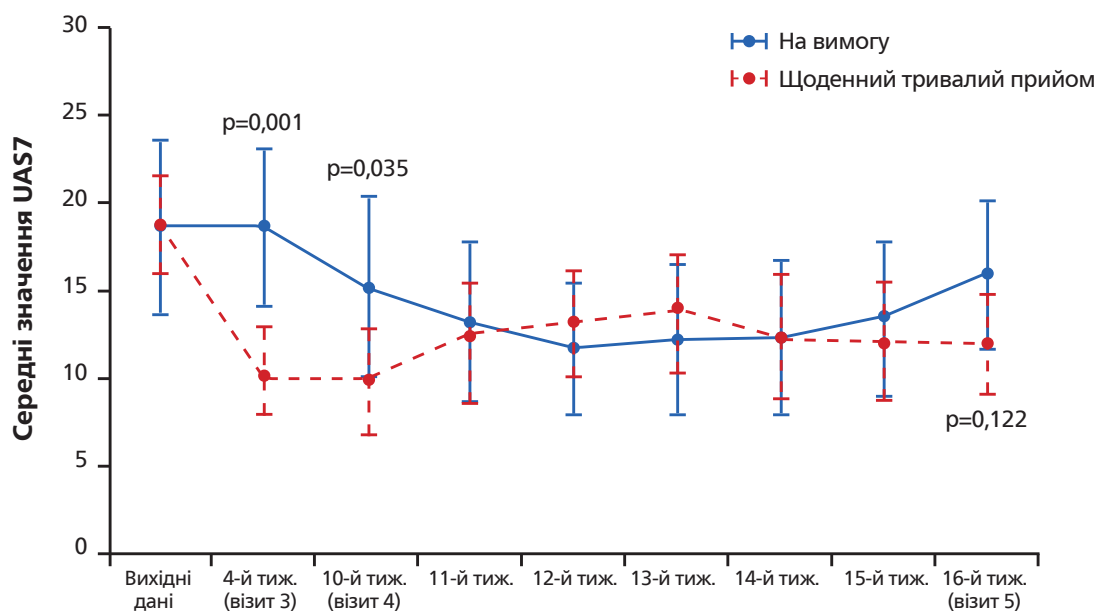


Рис. 2. Активність захворювання в пацієнтів, які отримували рупатадин на вимогу та щоденно

Примітка. До 10-го тижня (4-й візит) дослідження мало подвійний сліпий дизайн, починаючи з 10-го тижня в обох групах дизайн дослідження став відкритим.

у хворих, котрі спочатку отримували препарат щоденно, зросли під час зменшення дози рупатадину (рис. 2). Цей факт знайшов відображення в значеннях якості життя, асоційованої з ХКС: вони дещо покращилися в пацієнтів, які спочатку приймали рупатадин на вимогу, на тлі збільшення дози рупатадину та згодом дещо погіршилися в пацієнтів, які раніше отримували рупатадин щоденно, разом зі зменшенням прийому рупатадину. Не виявлено вірогідної міжгрупової різниці за такими показниками, як загальна оцінка захворювання лікарем, ТКК, якість життя.

Прийом високих доз рупатадину до 10-го тижня лікування не сприяв покращенню значень UAS7, але забезпечив збільшення кількості повних відповідей

Усі пацієнти, які приймали рупатадин на вимогу, були переведені в групу A2 з фіктивним підвищенням дозування препарату наприкінці 4-го тижня, тобто вони залишилися на тій самій схемі перорального прийому 10 мг рупатадину. У групі щоденного застосування рупатадину 36 хворих (дані 34 із них включили в остаточний статистичний аналіз) перевели в групу B2 зі справжнім підвищенням дозування (1 пацієнт, який не досягнув повної ремісії до 4-го тижня, помилково залишився в групі пацієнтів, котрі отримували 10 мг рупатадину з двома повними відповідями). Підвищення дози рупатадину не сприяло значному покращенню UAS7 протягом 4-10 тижнів лікування; аналогічну ситуацію спостерігали при фіктивному підвищенні дози рупатадину.

На 4-му тижні підвищення дози рупатадину з 10 до 20 мг сприяло збільшенню кількості повних відповідей на 22% (на звичайній дозі рупатадину повної відповіді досягли 6 пацієнтів, після збільшення дози – 8 хворих); середні значення UAS7 у динаміці лікування (наприкінці терапії порівняно з вихідними значеннями) в пацієнтів із повною відповіддю становили -15,6 бала, у хворих які не відповіли на лікування, – -5,1 бала. Крім того, в 5 пацієнтів спостерігали зниження UAS7 на $\geq 75\%$ із досягненням значення 15 балів (41%). Це підтверджується часткою пацієнтів із групи щоденного прийому рупатадину, які мали значення ТКК ≥ 12 (42%; що свідчить про добре контрольоване захворювання) на 10-му тижні лікування.

Щоденний прийом рупатадину сприяв вірогідному зменшенню активності захворювання порівняно із застосуванням препарату на вимогу на 4-му тижні лікування

На початковому етапі пацієнти з групи A1 і B1 мали зіставні значення UAS7 (18 проти 19 балів

відповідно); на 4-му тижні середні показники UAS7 значно покращилися в групі щоденного прийому порівняно з групою прийому препарату на вимогу (10,0 проти 18,6 бала; $p=0,001$). Показник якості життя, асоційованої з ХКС, вірогідно покращився у хворих, які щоденно приймали рупатадин, на відміну від пацієнтів, які застосовували його на вимогу: на 4-му тижні DLQI становив, відповідно, 4,8 та 7,6 бала ($p=0,047$), показники CU-Q2oL становили, відповідно, 21,2 та 32,6 бала ($p=0,015$).

Профіль безпеки рупатадину зіставний як за щоденного прийому, так і при використанні на вимогу

Не виявлено вірогідних міжгрупових відмінностей у загальній частоті виникнення ПР. Загалом у дослідженні зареєстровано 81 повідомлення щодо виникнення ПР, при цьому у хворих, які щоденно приймали 10 мг рупатадину, не зареєстровано жодної ПР. У групі щоденного прийому 20 мг рупатадину та 10 мг рупатадину на вимогу найпоширенішими ПР були втомлюваність і головний біль відповідно. Втомлюваність не зростала при збільшенні частоти прийому / дози рупатадину, а головний біль частіше турбував пацієнтів жіночої статі при застосуванні високих доз рупатадину.

Частота виникнення ПР у групі щоденного прийому 20 мг рупатадину та 10 мг рупатадину на вимогу становила, відповідно, 11,83 на 100 людино-тижнів (95% довірчий інтервал 8,91-15,40) та 9,96 на 100 людино-тижнів (95% довірчий інтервал 6,51-14,60).

ВИСНОВКИ

Активність ХСК у хворих, які отримували рупатадин щоденно, достовірно зменшилася порівняно з пацієнтами, які отримували рупатадин на вимогу; вона продовжувала знижуватися до моменту припинення лікування. Збільшення дози рупатадину не сприяло зростанню його ефективності, але супроводжувалося певним збільшенням кількості повних відповідей на лікування. Після припинення терапії рупатадин не чинив жодного довготривалого модифікувального впливу на перебіг ХСК. Тому ми рекомендуємо призначати хворим на ХСК щоденний прийом рупатадину замість використання на вимогу.

Література

Weller K., et al. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized trial. *Allergy*. 2024 Jan; 79 (1): 93-103. doi: 10.1111/all.15854.



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»

Рупатадин (Рупафін, компанія-виробник – NOCOR, Іспанія, компанія-заявник в Україні – ZENTIVA), неседативний антигістамінний препарат (нсАГП) 2-го покоління, завдяки своїй здатності блокувати одразу H_1 -гістамінові та ФАТ-рецептори має високу клінічну ефективність і широко використовується при дерматоалергозах. Доведено ефективність рупатадину (Рупафіну) в лікуванні гострої та набутої холодової кропив'янки, ХСК.

Нещодавно опубліковане порівняльне дослідження рупатадину, виконане під керівництвом K. Weller, може здатися дещо важким для розуміння: складний дизайн дослідження, введення додаткових груп, справжня та фіктивна зміна лікування, розмиті висновки потребують ретельного осмислення. Ми спробуємо надати пояснення висновкам, сформованим у цьому дослідженні, керуючись чинними рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI щодо кропив'янки (2021), у яких вказується, що 1-ю лінією терапії ХСК є призначення нсАГП, а 2-ю лінією терапії при збереженні симптомів є збільшення дози нсАГП у 2-4 рази (Zuberbier T. et al. The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. doi: 10.1111/all.15090).

ТВЕРДЖЕННЯ 1. Щоденна підтримувальна терапія рупатадином забезпечує достовірне значуще зниження ступеня активності ХСК, поліпшення якості життя порівняно з лікуванням на вимогу.

Цей факт означає, що нсАГП рупатадин можна використовувати як препарат 1-ї лінії для лікування ХСК. Із метою досягнення максимальної ефективності терапії слід рекомендувати приймати рупатадин щодня, завдяки чому можна очікувати на істотне зменшення активності захворювання вже на 4-му тижні лікування.

ТВЕРДЖЕННЯ 2. Підвищення дози рупатадину не чинило істотного впливу на середній ступінь активності захворювання, але вірогідно збільшувало загальну кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, з 5 до 22%.

Це доводить, що подвійне збільшення дози рупатадину забезпечує зростання кількості пацієнтів, у яких перебіг ХСК добре контролюватиметься: на тлі лікування може залишитися лише легкий свербіж, шкіра буде вільною від пухирців або їхня кількість не перевищуватиме 20. Дослідники також наголосили на доброму профілі безпеки високих доз рупатадину, що робить доцільним його застосування як препарату 2-ї лінії терапії ХСК.

ТВЕРДЖЕННЯ 3. Після припинення лікування рупатадин не чинив жодного довготривалого модифікуючого впливу на перебіг ХСК.

Після скасування прийому рупатадину не слід очікувати на модифікацію, пом'якшення симптомів захворювання, гальмування прогресування або зменшення ризику розвитку ускладнень ХСК: препарат не утворює депо в організмі та позбавлений ефекту післядії. Цей факт можна розглядати як опосередковане підтвердження його безпеки, а також необхідності в тривалому лікуванні відповідної категорії пацієнтів.

Після аналізу зазначених фактів стає повністю зрозумілим основний висновок дослідження: «Ми рекомендуємо хворим на ХСК призначати щоденний прийом рупатадину замість використання на вимогу». Це узгоджується з основною метою менеджменту пацієнтів із ХСК – лікування до повного зникнення симптомів захворювання.

ЕРІДЕЗ®

Ородисперсні таблетки

ДАРНИЦЯ
це наше

- ✓ ЕФЕКТИВНО КОНТРОЛЮЄ СИМПТОМИ УПРОДОВЖ 24 ГОДИН
- ✓ ДІЯ ПОЧИНАЄТЬСЯ ЗА 30 ХВ¹
- ✓ ЧИНИТЬ АНТИГІСТАМІНУ, ПРОТИАЛЕРГІЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ



1
таблетка
НА ДОБУ

ВІД
12
РОКІВ



ВІДКРИТИ
ЗА КУТОК



ПОКЛАСТИ
НА ЯЗИК

¹ У пацієнтів із сезонним алергічним ринітом
<https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2802%2900009-X>

ТРИМІСТИН®-ДАРНИЦЯ

ПОТРІЙНА ДІЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ШКІРИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ:



✓ ПРОТИЗАПАЛЬНА

✓ ПРОТИАЛЕРГІЧНА

✓ ПРОТИМІКРОБНА

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб.

Ерідез® РП МОЗ України № UA/18434/01/01. Виробник: Дженефарм С.А., Греція.
Заявник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тримістин®-Дарниця РП МОЗ України № UA/6321/01/01. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація, зазначена в даному матеріалі, призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної та фармацевтичної тематики
www.darnitsa.ua

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД НАСТАНОВ ААААІ/АСААІ JTFPP (2023) ЩОДО ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ (ЕКЗЕМИ)

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Настанови Спільної робочої групи з практичних рекомендацій Американської академії алергії, астми й імунології / Американського коледжу алергії, астми й імунології (ААААІ/АСААІ JTFPP, 2023) створено мультидисциплінарною комісією за участю пацієнтів, опікунів, експертів у галузі дерматології, алергології/імунології, лікарів первинної ланки та суміжних медичних фахівців (психологів, фармакологів, медичних сестер). Комісія погодила 25 рекомендацій, які ґрунтуються на доказах, щодо досягнення контролю atopічного дерматиту (АД) та його підтримки для пацієнтів із легкою, помірною й тяжкою формами хвороби. Рекомендації стосуються оптимального використання:

- 1) топічних засобів (бар'єрні зволожувальні засоби, кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, інгібітори фосфодіестерази-4 (іФДЕ-4), інгібітори Янус-кінази (іJAK), оклюзійна терапія, протимікробні засоби);
- 2) ванн із розведеним відбілювачем;
- 3) елімінаційної дієти; 4) імунотерапії; 5) системної терапії (біопрепарати, низькомолекулярні імунодепресанти, фототерапія ультрафіолетом).

Цілі настанов: надання рекомендацій, які ґрунтуються на доказах, щодо оптимального лікування екземи/АД у немовлят, дітей і дорослих з огляду на п'ять ключових запитань:

1. Які місцеві методи лікування слід застосовувати для досягнення оптимальних результатів у пацієнтів з АД?
2. Чи слід застосовувати елімінаційні дієти (дієтичні стратегії уникнення) при АД?
3. Чи слід використовувати ванни з розведеним відбілювачем при АД?
4. Чи слід використовувати імунотерапію при АД?
5. Які системні методи лікування, включно з фототерапією, слід застосовувати в пацієнтів з АД для досягнення оптимальних результатів?

Цільовою аудиторією є пацієнти, спеціалісти з АД (алергологи, імунологи, дерматологи), сімейні лікарі, педіатри й інші особи, які приймають рішення. Документ може слугувати основою для прийняття або адаптації місцевими робочими групами для створення регіональних або національних настанов.

ЩО НОВОГО В НАСТАНОВАХ?

- Рекомендації щодо спільного прийняття рішень; чинники, на які варто зважати, для кожної рекомендації.
- Рекомендується використання топічних кортикостероїдів (ТКС) або топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) у разі АД, стійкого до зволоження.
- Підкреслюється безпека ТІК за типового використання 1-2 рази на день.
- Розглядаються дози топічних засобів 1 раз на день.
- Пропонується використання кризаборолу 2% у вигляді мазі для лікування легкого-помірного АД.
- Пропонується не додавати руксолітиніб для пацієнтів із легким-помірним АД, стійким до зволоження.
- Пропонується не використовувати топічні протимікробні засоби за відсутності інфекції.
- Рекомендується проактивна терапія ТКС або ТІК для пацієнтів із рецидивним перебігом.
- Пропонуються ванни з відбілювачем як додаткова терапія для пацієнтів із помірним-тяжким АД; цей вид терапії пропонується не застосовувати для пацієнтів із легким АД.
- Пропонується не використовувати елімінаційних дієт при АД.

- Пропонується алергенна імунотерапія для помірного-тяжкого АД.
- Рекомендується дупілумаб для пацієнтів віком від 6 місяців або тралокінумаб для пацієнтів віком від 12 років із помірним-тяжким АД, рефрактерним до місцевого лікування, або за поганої переносимості / відсутності ефекту від топічних засобів.
- Пропонується використання пероральних іАК після ретельного розгляду ризиків і можливої користі в дорослих і підлітків із помірним-тяжким АД, рефрактерним до топічного лікування, чи за поганої переносимості / відсутності ефекту від топічних засобів або системної терапії, включаючи рекомендовані біопрепарати.
- Рекомендується не використовувати барицитиніб 1 мг, а також азатиоприн, метотрексат і мікофенолату мофетил.
- Пропонується розглянути застосування циклоспорину в дорослих і підлітків із помірним-тяжким АД, рефрактерним до топічних засобів, чи за поганої переносимості / відсутності ефекту від топічних або біологічних засобів.
- Пропонується не використовувати системні кортикостероїди.
- Електронний додаток містить зручні для пацієнта короткі роздаткові матеріали для полегшення навчання, обговорення, практичних міркувань і спільного прийняття рішень.

ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ АД

АД є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням шкіри, яке вражає близько 13% дітей і 7% дорослих у світі. Зазвичай симптоми виникають у дитинстві: в 45% пацієнтів – у віці до 6 місяців, у 60% – до 12 місяців, у 85% – до 5 років. До підліткового віку ремісія виникає в 70% пацієнтів; 16-37% пацієнтів повідомляють про АД у дорослому віці. Деякі рідкісні синдроми, як-от синдром Віскотта – Олдріча, співіснують з АД. Симптоми АД, асоційоване порушення сну, atopічні й неatopічні супутні хвороби суттєво погіршують якість життя та повсякденну активність пацієнтів і членів їхньої родини, які здійснюють догляд.

Термін «екзема» – сверблячі, запалені та лускаті папули чи бляшки – це морфологічна характеристика, притаманна багатьом хворобам, як-от atopічний, радіаційний або контактний дерматит. Термін «АД» точніше описує конкретне захворювання. Узгодженого еталонного стандарту діагностики АД не існує. Найперевіренішими критеріями діагнозу, які широко використовуються в клінічній практиці, є критерії Ханіфіна та Райка, а також модифікація робочої групи з Великої Британії – UKWP (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Діагностичні критерії АД

Критерії Ханіфіна та Райка (1980)	≥3 ознаки	• Свербіж • Типова морфологія та поширення • Хронічний або хронічно рецидивний дерматит • Особистий/сімейний анамнез atopії (астма, алергічний риніт, АД)
	+ ≥3 ознаки	• Ксероз • Іхтіоз / долонна гіперлінійність / волосистий кератоз • Негайна (тип I) шкірна реактивність • Підвищений рівень IgE в сироватці крові • Ранній вік початку • Схильність до шкірних інфекцій (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Herpes simplex</i>) / порушення клітинного імунітету • Схильність до неспецифічного дерматиту рук або стоп • Екзема сосків • Хейліт • Рецидивний кон'юнктивіт • Підочная складка Денні-Моргана • Кератоконус • Передня субкапсулярна катаракта • Орбітальне затемнення • Блідість обличчя / еритема обличчя • <i>Pityriasis alba</i> • Передні шийні складки • Сверблячка при потовиділенні • Непереносимість вовни та розчинників ліпідів • Перифолікулярна акцентуація • [IgE-опосередкована] Харчова алергія • На перебіг впливають екологічні/емоційні чинники • Білий дермографізм / відстрочене побіління
UKWP, 1994	Свербіж шкіри (чи повідомлення батьків про подряпини або чухання дитини)	
	+ ≥3 ознаки	• Анамнез ураження шкірних складок, як-от складки ліктів, позаду колін, передньої частини щиколоток, навколо шиї (на щоках у дітей віком до 10 років) • Видима згинальна екзема (екзема щоки/чола та зовнішніх поверхонь кінцівок у дітей віком до 4 років) • Особистий анамнез астми чи алергічного риніту (або atopічні хвороби в родича першого ступеня для дітей віком до 4 років) • Анамнез загальної сухості шкіри за останній рік • Початок у віці до 2 років (не використовується для дітей віком до 4 років)

Існують різні морфологічні форми АД: папульозна, ліхеноїдна, нумулярна та фолікулярна, а також ураження поверхні розгиначів, повік і дорсальних згинальних поверхонь. Класичною ознакою АД є еритема, яка виникає внаслідок посиленого припливу крові до поверхневих капілярів і може відрізнятися залежно від тону шкіри пацієнта. Еритема включає тимчасові зміни шкіри, характерні для активного запалення при АД: почервоніння, відтінки коричневого, фіолетового або сірого кольору. Після запалення можлива зміна пігментації (гіпо- або гіперпігментація), що триває від місяців до років і часто становить проблему для пацієнта.

Найобтяжливішим симптомом АД є інтенсивний свербіж, який важко контролювати. Понад 85% пацієнтів із помірним-тяжким АД повідомляють про щоденний свербіж, 42% відчувають свербіж ≥ 18 годин щодня. Понад 40% дітей і 60% дорослих з АД повідомляють про біль у шкірі внаслідок свербіння, подряпин або розчухів, тріщин шкіри, можливо, невропатичного компонента.

Діти (47-80%) і дорослі (33-87%) повідомляють про порушення сну, гіршу якість сну при тяжкій активній хворобі з негативним впливом на денний настрій, поведінку та продуктивність. Суб'єктивні проблеми зі сном включають труднощі із засинанням, часті нічні прокидання й надмірну денну сонливість. Об'єктивні ознаки включають тривалу затримку настання сну, зниження ефективності сну та збільшення часу неспання. Порушення сну, ймовірно, спричинене свербінням і розчухами, які посилюються вночі.

Пацієнти з АД часто повідомляють про обмеження активності та комплекси через зовнішній вигляд шкіри, що спонукає уникати соціальних взаємодій. Батьки/опікуни дітей з АД повідомляють про часті порушення сну, спільний сон, виснаження, занепокоєння та соціальну ізоляцію, пов'язану з АД дитини, збільшення сімейного навантаження внаслідок тяжкої хвороби. Крім того, АД асоціюється зі значними фінансовими збитками для пацієнта та членів його родини через витрати, пов'язані з доплатою за відвідування медичних закладів і рецепти, витрати на ліки, які не покриваються страхуванням, не-рецептурні пом'якшувальні засоби та ліки, а також непрямі фінансові наслідки через непрацездатність або зниження продуктивності.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА МЕХАНІЗМИ АД

Патогенез АД складний і багатофакторний, що зумовлює гетерогенні клінічні фенотипи. Хвороба включає дефекти шкірного бар'єра, порушення імунної регуляції та взаємодії зовнішніх чинників (мікробний дисбактеріоз, подразники й алергени). Генетичні чинники, зокрема мутації втрати функції в гені, що кодує філагрин, а також набуті дефекти епідермального бар'єра (філагрин, ліпіди й комплекси щільного з'єднання, як-от клаудин-1) посилюють трансепідермальну втрату води та сухість шкіри.

Порушення бар'єрної функції шкіри призводить до проникнення алергенів або токсинів, які спричиняють імунну відповідь і сенсibilізацію до алергену. Активовані кератиноцити вивільняють тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), інтерлейкін-33 (ІЛ-33) й ІЛ-25, які активують уроджені лімфоїдні клітини 2-го типу, дендритні клітини та базофіли, що призводить до активації клітин T_H2 . Нові варіанти системної терапії, спрямовані на цитокіни, розкривають важливість основних цитокінів 2-го типу ІЛ-4 й ІЛ-13 у патофізіології АД. Продукція асоційованого з типом 2 цитокіну ІЛ-31 спричиняє свербіння. При хронічних формах АД виявлено інші типи запальних клітин: $T_H17/22$ та T_H1 . Однак їхня точна патофізіологічна роль іще не вивчена.

Дефекти шкірного бар'єра та пригнічення вродженого місцевого імунітету цитокінами 2-го типу зумовлюють дисбактеріоз мікробіому шкіри, що посилює ризик шкірних інфекцій, насамперед спричинених *Staphylococcus aureus* і вірусами простого герпесу або контагіозного моллюска. Хоча існує сильний зв'язок між *S. aureus* і тяжкістю АД, а токсини та протеази *S. aureus* здатні загострювати запалення, точна патофізіологічна роль цього збудника при АД не з'ясована. Зростає інтерес до розуміння ролі інших коменсальних шкірних бактерій, зокрема коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. hominis*).

КОМОРБІДНІСТЬ І УСКЛАДНЕННЯ АД

У пацієнтів з АД часто виникають певні коморбідні стани: atopічні (харчова алергія, астма, алергічний риніт) і неatopічні (депресія, тривога, нейрокогнітивні порушення, шкірні інфекції, побічні ефекти лікування). Тяжкість АД асоціюється з виникненням коморбідності внаслідок відсутності контролю хвороби, системного запалення або порушення сну.

Ускладнення внаслідок травматизації шкіри включають бактеріальну, вірусну та грибову інфекції, простий лишай і вузликовий свербіж (*prurigo nodularis*). У разі тяжких загострень АД можлива поява еритродермії або очних ускладнень (рецидивний кератокон'юнктивіт, кератоконус, передня субкапсулярна катаракта). Кон'юнктивіт може також бути наслідком застосування дупілумабу, тралокінумабу або лебрикізумабу.

Через зниження фізичної активності, системне запалення та надмірне використання потужних місцевих або системних кортикостероїдів АД асоціюється з вищим ризиком переломів. Спільні механізми пояснюють зв'язок АД з такими серцево-судинними та метаболічними хворобами, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт і серцева недостатність.

РОЗУМІННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Сила рекомендації виражається як сильна («рекомендується») або умовна («пропонується») (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Інтерпретація сильних та умовних рекомендацій

Наслідки для	Сильна рекомендація	Умовна рекомендація
пацієнтів	Більшість людей хотіли би дотримуватися рекомендованого курсу дій, лише незначна частина не хотіла би	Більшість людей хотіли би дотримуватися запропонованого курсу дій, але багато хто не хотів би. Корисними можуть бути допоміжні засоби прийняття рішень, щоб обрати оптимальний варіант відповідно до ризиків, цінностей і вподобань пацієнта
клініцистів	Більшість повинні дотримуватися рекомендованого порядку дій. Офіційна допомога в прийнятті рішень навряд чи знадобиться, щоб допомогти пацієнтам прийняти рішення відповідно до цінностей і вподобань	Різні варіанти будуть відповідними для окремих пацієнтів; клініцисти повинні допомогти кожному пацієнту прийняти оптимальне рішення відповідно до індивідуальних ризиків, цінностей і вподобань
розробників стратегії медичної допомоги	Рекомендацію можна прийняти як стратегію в більшості ситуацій. Дотримання рекомендації згідно з настановою може використовуватися як критерій якості або показник ефективності	Розроблення стратегії потребуватиме серйозних дебатов із залученням різних зацікавлених сторін. Показники ефективності мають оцінити прийнятність рішення
дослідників	Рекомендація підтверджується надійними дослідженнями або іншими переконливими судженнями, які роблять додаткові дослідження малоімовірними для зміни рекомендації. Інколи сильна рекомендація ґрунтується на низькій або дуже низькій певності доказів, тоді подальші дослідження можуть надати важливу інформацію, яка змінить рекомендацію	Рекомендація, ймовірно, буде посилена подальшими дослідженнями для майбутніх оновлень або адаптації. Оцінка умов, критеріїв, відповідних суджень, доказів досліджень і додаткових міркувань, які визначили рекомендацію умовною, допоможе виявити можливі прогалини в дослідженні

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Настанови AAAAI/ACAAI JTFPP (2023)



Клініцисти, які лікують АД усіх ступенів тяжкості, перед призначенням будь-якої нової терапії повинні звернути увагу на:

1 Діагноз	2 Навчання	3 Тригери	4 Прихильність	5 Зволожувачі
Переконайтеся у правильності діагнозу, виявіть ускладнення	Інформуйте пацієнта про хворобу, догляд за шкірою, складайте план дій	Намагайтеся уникати тригерів	Забезпечте правильне використання ліків / прихильність до лікування	Заохочуйте застосування м'якого зволожувального крему принаймні 1 раз на день

У розробленні настанов брали участь:

- пацієнти й особи, які забезпечують догляд
- клінічні експерти: алергологи та дерматологи
- методисти
- суміжні медичні фахівці: психологи, медичні сестри, фармацевти
- передові клініцисти: сімейна медицина, педіатрія, внутрішня медицина

Докладніша інформація: <https://www.allergyparameters.org>
Повна версія настанов: Ann. Allergy Asthma Immunol. 2023



ВТРУЧАННЯ	ТЯЖКІСТЬ ДЕРМАТИТУ	РЕКОМЕНДАЦІЇ	СИЛА ДОКАЗІВ	ПЕВНІСТЬ ДОКАЗІВ
МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ  Рефрактерність до зволоження	Легка Помірна Тяжка	ЗВОЛОЖУВАЛЬНІ РЕЦЕПТУРНІ ЗАСОБИ Проти рецептурних зволожувальних засобів замість нерецептурних зволожувальних засобів без ароматизаторів	 Умовно проти	 Низька
	Легка Помірна Тяжка	ТОПІЧНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ Рекомендується додавання ТКС Вік >3 місяців	 Сильно за	 Висока
	Легка Помірна Тяжка	ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ КАЛЬЦИНЕВРИНУ Рекомендується додавання ТІК Вік >3 місяців	 Сильно за	 Висока
	Легка Помірна	ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ-4 Пропонується додавання кризаборолу Вік >3 місяців	 Умовно за	 Помірна
	Легка Помірна	ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ ЯНУС-КИНАЗ Проти додавання руксолінібу місцево Вік >12 років	 Умовно проти	 Низька
Локалізовані ураження рефрактерні до топічних засобів помірно-високої потужності	Легка Помірна Тяжка	ЧАСТОТА ЗАСТОСУВАННЯ Пропонується застосування топічних засобів помірно-високої потужності 1 раз на день, а не двічі на день	 Умовно за	 Низька
	Помірна Тяжка	ОКЛЮЗІЙНА АПЛІКАЦІЯ (вологі обгортання) Пропонується обмежене за часом і площею поверхні застосування оклюзійного місцевого стероїду низької-середньої потужності	 Умовно за	 Дуже низька
	Легка Помірна Тяжка	МІСЦЕВІ ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ Проти додавання топічних протимікробних засобів до топічних протизапальних засобів за відсутності чітких ознак інфекції	 Умовно проти	 Дуже низька
Мережевий метааналіз (Chu et al.); метааналіз (Devasenapathy, Chu)	Легка Помірна Тяжка	ПІДТРИМКА РЕМІСІЇ Рекомендується застосування проактивної терапії ТІК або топічними стероїдами середньої потужності на ділянках, де спостерігається гострення	 Сильно за	 Помірна

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендація 1

Положення про належну практику

Перед призначенням будь-якої нової терапії клініцисти, що лікують АД будь-якого ступеня тяжкості, повинні: 1) переконатися в правильності діагнозу та виявити діагнози, які ускладнюють АД; 2) забезпечити навчання, наприклад інформаційний посібник про хворобу, план дій; 3) намагатися уникати тригерів; 4) забезпечити належне використання / дотримання режиму прийому ліків; 5) заохочувати застосування м'якого зволожувального крему з титруванням до симптоматичної користі (принаймні один, часто декілька разів на день).

Важливо виключити схожі хвороби й діагностувати розлади, що ускладнюють АД, зокрема алергічний контактний дерматит, псоріаз, себорейний дерматит, фотодерматози, вроджені порушення імунітету (первинні імунodefіцитні стани), інвазії (короста), а також місцеві та системні інфекції (стрептококові, стафілококові, грибові, сифіліс). Первинні імунodefіцити та рідкісні синдроми поширеніші в немовлят і дітей раннього віку; в цих випадках спостерігаються симптоми й ознаки поліорганного ураження з тяжкими рецидивними інфекціями, порушення імунної регуляції. У дорослих частіше трапляються дерматит унаслідок венозного стазу та лімфома шкіри.

Рекомендація стосовно зволожувальних засобів ґрунтується на систематичних оглядах і нещодавно отриманих доказах. Проведений у 2017 р. систематичний огляд включав 77 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які використовували зволожувальні засоби на основі вівса, керамідів, гліцерину та сечовини. Встановлено, що зволожувальні засоби загалом покращують важливі для пацієнта результати АД. Подібні результати при застосуванні будь-якого зволожувального засобу у формі лосьйону, крему, гелю або мазі отримано в РКД, опублікованому у 2022 р., за участю 555 дітей із переважно легким АД. Отже, найкращим зволожувальним засобом є той, яким пацієнт користуватиметься регулярно. Оптимально, щоб засіб був м'яким (гіпоалергенним). Спільне прийняття рішень полягає в потенційних компромісах між вартістю, прийнятністю для пацієнта та перевагами. Наприклад, у тяжких випадках більшої користі можна досягнути, якщо зволожувальний засіб буде у вигляді мазі. Освітні заходи, як-от план дій при екземі/АД, покращують контроль хвороби, сприяють самоконтролю та самоефективності, підвищують упевненість пацієнта/опікуна. Більше інформації щодо вибору засобу для зволоження можна знайти за посиланням <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5882/infographic>.

Місцева терапія (топічні засоби). Оскільки АД є імунним захворюванням, важливу роль відіграватиме протизапальна терапія. Зволоження досить ефективно за легких форм АД; за помірних-тяжких форм АД зволоження допомагає зменшити тяжкість симптомів і тривалість загострення, але здебільшого такі випадки потребують призначення певних рецептурних протизапальних засобів: рецептурні зволожувальні засоби (продаються як медичні пристрої), ТКС, ТІК, топічні іФДЕ-4, топічні іJAK, топічні протимікробні засоби. Спосіб їх застосування може змінюватися залежно від частоти застосувань і супутнього використання оклюзії. Після досягнення початкового контролю хвороби подальша підтримка контролю залежить від частоти застосування топічних засобів, локалізації (шкіра голови, обличчя, складки шкіри) та віку пацієнта.

Використання топічних засобів для лікування АД можна концептуально розділити на дві фази (рис. 2): 1) індукція ремісії або проактивна терапія – лікування неконтрольованої хвороби (активної фази або спалаху); 2) підтримка ремісії – періодична терапія для лікування субклінічного запалення та запобігання майбутнім спалахам.

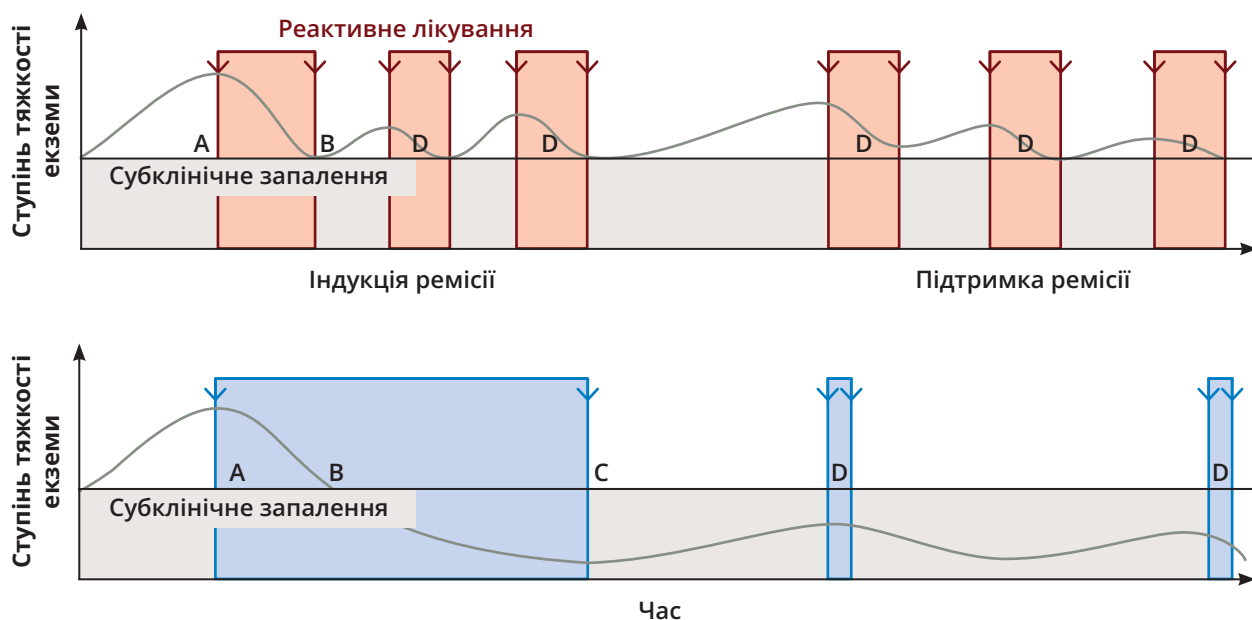


Рис. 2. Концепції індукції ремісії та лікування субклінічного запалення при АД

Примітки. Діаграма вгорі ілюструє, що може статися, коли припиняється лікування АД: ознаки та симптоми поверхнево зменшуються (період від точки A до точки B). Діаграма внизу показує, що відбувається, якщо початкове лікування продовжено до усунення субклінічного запалення (точка C). Після індукції ремісії варто проводити підтримувальне лікування (2 послідовні дні на тиждень) попередньо активних ділянок (точки D). Підтримувальна терапія проводиться через регулярні проміжки часу, а не тоді, коли починаються «спалахи».

ЛІКУВАННЯ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО АД (ІНДУКЦІЯ РЕМІСІЇ)

Рекомендації щодо топічних засобів для індукції ремісії АД

Рецептурні зволожувальні засоби



ЗАПИТАННЯ 1а. Яке місцеве лікування слід використовувати за активної фази АД (індукції ремісії)?

Рекомендація 2

Пацієнтам з АД пропонується використовувати стандартний м'який (без ароматизаторів та інших потенційних контактних алергенів) нерецептурний зволожувальний крем замість рецептурного зволожувального крему (Atopiclair, Eleteone, Epiceram, Mimyx, Neosalus, Zenieva, PruMux) (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: більшість добре поінформованих пацієнтів з АД воліють уникати потенційних незручностей і високої вартості рецептурних зволожувальних засобів, незважаючи на помірну впевненість щодо їхніх незначних переваг (більший відсоток покращення тяжкості АД та менший відсоток спалахів); впевненість щодо покращення свербіння низька, дані щодо впливу на якість життя відсутні. Отже, більшість пацієнтів з АД спочатку воліють спробувати нерецептурні зволожувальні засоби. Пацієнти, які надають більшого значення невеликим потенційним перевагам рецептурних зволожувачів над їхньою вартістю та меншою доступністю, здатні легко покрити витрати або мають страхове покриття, можуть віддавати перевагу рецептурним зволожувальним засобам. Докази з низьким рівнем достовірності та тісний баланс користі/незручності роблять цю рекомендацію умовною.

Рекомендація 3

Пацієнтам із неконтрольованим АД, стійким до зволоження, рекомендується додавання ТКС порівняно з їх непризначенням (сильна рекомендація, певність доказів висока).

Обґрунтування: більшість добре поінформованих пацієнтів оцінюють певні переваги та шкоду різних класів ТКС. За потужністю ТКС класифікують за системою США від 1 до 7 (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 3. Перелік доступних ТКС

Потужність	Назва	%	Форма	КК
Група 1 (найвища)	Бетаметазону дипропіонат підсилений	0,05	Мазь, гель, лосьйон	D1
	Клобетазолу пропіонат	0,05	Мазь, крем, гель, лосьйон	D1
	Флуоцинонід	0,1	Крем	B
	Галобетазолу пропіонат	0,05	Мазь, крем, лосьйон, пінка	
Група 2 (висока)	Амцинонід	0,1	Мазь	D2
	Бетаметазону дипропіонат	0,05	Мазь, підсилений крем	D1
	Клобетазолу пропіонат	0,025	Крем	D1
	Дезоксиметазон	0,25	Мазь, крем, спрей	C
		0,05	Гель	
	Дифлоразону діацетат	0,05	Мазь, крем	D1
	Флуоцинонід	0,05	Мазь, крем, гель, розчин	B
	Галцинонід	0,1	Мазь, крем, розчин	
Група 3 (помірна-висока)	Галобетазолу пропіонат	0,01	Лосьйон	
	Амцинонід	0,1	Крем, лосьйон	B
	Бетаметазону дипропіонат	0,05	Крем	D1
	Бетаметазону валерат	0,1	Мазь	D1
		0,12	Пінка	
	Дезоксиметазон	0,05	Мазь, крем	C
	Дифлоразону діацетат	0,05	Крем	D1
	Флуоцинонід пом'якшувач	0,05	Крем	B
	Флутиказону пропіонат	0,005	Мазь	D1
Група 4 (помірна)	Мометазону фуруат	0,1	Мазь	D1
	Тріамцинолону ацетонід	0,5	Мазь, крем	B
	Бетаметазону дипропіонат	0,05	Спрей	D1
	Клокортолону півалат	0,1	Крем	C
	Флуоцинолону ацетонід	0,025	Мазь	B
	Флутиказону пропіонат	0,05	Крем	D1
	Гідрокортизону валерат	0,2	Мазь	A
	Мометазону фуруат	0,1	Крем, лосьйон, розчин	D1
	Тріамцинолону ацетонід	0,1	Мазь, крем	B
Група 5 (помірна-низька)		0,05	Мазь	
	Бетаметазону дипропіонат	0,05	Лосьйон	D1
	Бетаметазону валерат	0,1	Крем	D1
		0,05	Мазь	
	Десонід	0,05	Мазь	B
	Флуоцинолону ацетонід	0,025	Крем	B
	Флутиказону пропіонат	0,05	Лосьйон	D1
	Гідрокортизону бутират	0,1	Мазь, крем, лосьйон, розчин	D2
	Гідрокортизону валерат	0,2	Крем	D2
	Преднікарбат	0,1	Мазь, крем	D2
	Тріамцинолону ацетонід	0,025	Мазь	B
		0,1	Лосьйон	

Група 6 (низька)	Алклометазону дипропіонат	0,05	Мазь, крем	D1
	Бетаметазону валерат	0,1	Лосьйон	D1
		0,05	Крем	
	Десонід	0,05	Крем, гель, лосьйон, пінка	B
	Флуоцинолону ацетонід	0,01	Крем, розчин, шампунь	B
	Тріамцинолону ацетонід	0,025	Крем, лосьйон	B
Група 7 (найнижча)	Основа гідрокортизону	2,5	Мазь, крем, розчин	A
		2	Лосьйон	
		1*	Мазь, крем, гель, лосьйон, спрей	
		0,5*	Мазь, крем	

Примітки. КК – класифікація Купмена; * без рецепта.

Використання ТКС протягом 2-6 тижнів зазвичай не посилює таких побічних ефектів, як шкірні інфекції, місцеві зміни / атрофія шкіри. Вибір ТКС залежить від попереднього лікування пацієнта, місця застосування, вартості, доступності, цінностей і вподобань. Варто уникати застосування потужних ТКС (класи 1-2) впродовж >4 тижнів безперервно; доцільно обмежити їх використання на чутливих ділянках (обличчя, складки, пах). Такі застереження мінімізують ризик атрофії, телеангіоектазій і стрий. Безперервне та тривале використання менш потужних ТКС на чутливих ділянках також може спричиняти зазначені вище небажані ефекти. В електронному додатку докладно описано моніторинг відповіді на терапію. Призначення ТКС різної потужності на різних ділянках тіла чи залежно від тяжкості АД має бути збалансованим із можливістю поліпрагмазії, що посилює плутанину, вартість лікування, навантаження на пацієнта та членів його родини. Після лікування активної фази АД («встановлення контролю» або «індукція ремісії») настійно рекомендується продовжувати періодичну терапію ТКС для запобігання майбутнім загостренням («утримання контролю» або «проактивна терапія»).



ЗАПИТАННЯ 1b. Чи ТІК ефективні та безпечні при АД порівняно з ТКС?

ТІК (пімекролімус і такролімус для місцевого застосування)

Рекомендація 4

Пацієнтам віком від 3 місяців із неконтрольованим АД, стійким до зволоження, рекомендується додавання ТІК (пімекролімус, такролімус) порівняно з їх непризначенням (сильна рекомендація, певність доказів висока).

Обґрунтування: ефективність пімекролімусу щодо кількох наслідків АД є проміжною між ефективністю ТКС класу 5 і класів 6-7. Ефективність такролімусу 0,03% подібна до такої ТКС класу 5. Ефективність такролімусу 0,1% подібна до такої ТКС класу 4. Крім того, ТІК можна використовувати після досягнення ремісії як проактивної терапії.

Вибірковий огляд досліджень тварин, які піддавалися супрафізіологічним дозам системних інгібіторів кальциневрину, екстраполяція результатів системного застосування серед пацієнтів після трансплантації органів, а також дані неконтрольованих добровільних систем звітності змусили Управління з контролю за продовольством і медикаментами США (FDA) додати попередження, що ТІК асоціюються з раком. Натомість систематичний огляд усіх рандомізованих та обсерваційних доказів (понад 3,4 мільйона пацієнтів, спостереження до 10 років) не виявив достовірного збільшення випадків раку, незважаючи на використання в немовлят, дітей і дорослих (4,56 на 1000 захворюваності в усіх вікових групах без ТІК проти 4,70 на 1000 з ТІК). Небажані ефекти ТІК включають місцеве подразнення/печіння.

Клініцисти можуть використовувати ТКС і ТІК для різних ділянок тіла. Наприклад, ТКС – для всього тіла, ТІК – для чутливіших зон (обличчя, складки). Зазвичай форми випуску ТКС містять більші об'єми порівняно з ТІК, що може бути зручнішим та економічно вигіднішим для пацієнтів (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 4. Приклади доступних форм випуску місцевих засобів та їхня вартість у США*

Міжнародна назва	Торгова назва	Форма, кількість	Роздрібна ціна (\$)
Тріамцинолону ацетонід, 0,1%	Aristocort A	Мазь, 15 г	9,68
		Крем, 454 г	35,79
Тріамцинолону ацетонід, 0,5%	Triderm	Крем, 15 г	11,89
		Крем, 454 г	40,85
	Kenalog	Мазь, 15 г	16,78
Бетаметазону дипропінат підсилений, 0,05%	Diprolene augmented	Крем, 15 г	23,64
		Мазь, 15 г	44,43
Гідрокортизон, 1%	Preparation H	Крем, 28,4 г	25,57
Бетаметазону дипропінат, 0,05%	Alphatrex	Крем, 15 г	33,32
		Крем, 45 г	74,72
Мометазону фуруат, 0,1%	Elocon	Крем, 45 г	50,19
		Мазь, 45 г	50,45
Мупіроцин, 2%	Bactroban	Мазь, 22 г	51,56
Флуоцинонід, 0,05%	Lidex	Крем, 30 г	53,42
Флутиказону пропінат, 0,05%	Cutivate	Крем, 60 г	55,80
Тріамцинолону ацетонід, 0,1%	Oralene	Паста, 5 г	72,04
Клобетазолу пропінат, 0,05%	Temovate	Крем, 15 г	78,33
		Піна, лосьйон, гель, мазь (макс. 60 г; 118 мл)	90,81-365,30
Гідрокортизону валерат, 0,2%	Westcort	Крем, 15 г	83,45
Флуоцинолон ацетонід, 0,01%, для тіла	Derma-smoothe / FS Body	Олійка, 118,28 мл	103,99
Галобетазолу пропінат, 0,05%	Ultravate	Крем, 50 г	169,75
		Мазь, 50 г	200,50
Такролімус, 0,10%	Protopic	Мазь, 30 г	182,67
		Мазь, 100 г	676,45
Клобетазолу пропінат, 0,05%	Temovate E	Крем, 60 г	219,99
Кризаборол, 2%	Eucrisa	Мазь, 60 г	652,20
Руксолінінб крем, 1,5%	Opzelura	Крем, 60 г	2410,00

Примітка. * Станом на квітень 2023 р.

Далі буде.

Література – в редакції.

КОНТАКТ ІЗ ПИЛКОМ І СХИЛЬНІСТЬ ДО ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ: ПРОБЛЕМА ТА ЇЇ ВИРІШЕННЯ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

При інгаляції часточки пилу вивільняють у дихальному тракті низку речовин, включаючи алергени та протеази (Van Cleemput J. et al., 2019; Guryanova S.V. et al., 2022). У такій ситуації епітелій дихальних шляхів виступає першою лінією захисту, експресуючи різноманітні рецептори, здатні виявляти небезпечні тригери (Cecchi L. et al., 2022). Алергени стимулюють ці рецептори, запускаючи процеси вродженої імунної відповіді та сприяючи продукції цитокінів, які, своєю чергою, активують систему набутого імунітету в схильних до алергії осіб (рис. 1) (Jakwerth C.A. et al., 2022; van Ree R. et al., 2014).

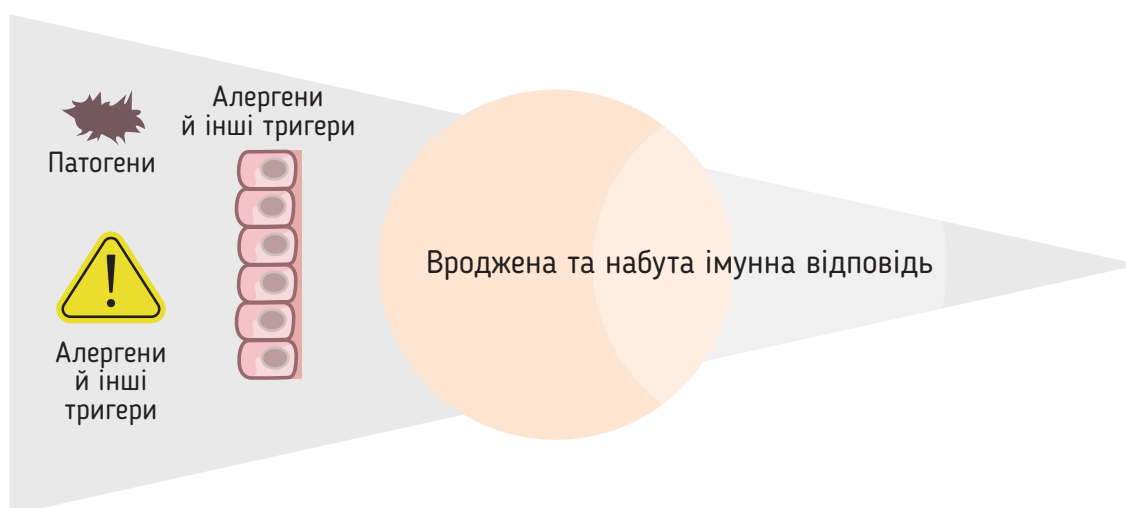


Рис. 1. Запуск імунних процесів під впливом алергенів

У 30-40% осіб, що контактують із пилом, відбувається сенсibiлізація (Stewart G.A., Robinson C., 2022), яка виступає провідною причиною розвитку алергічних захворювань, включаючи бронхіальну астму, алергічний риніт, кон'юнктивіт і дерматит (Guryanova S.V. et al., 2022). Окрім того, алергени пилу впливають на епітелій дихальних шляхів і модулюють противірусну імунну відповідь незалежно від наявності попередньої сенсibiлізації (Van Cleemput J. et al., 2019; Gilles S. et al., 2020; Choi Y.J. et al., 2022).

Своєю чергою, протеази пилу відіграють роль у пошкодженні респіраторного епітелію, полегшуючи парацелюлярний транспорт алергенів. Доставка алергенів до епітеліальних клітин призводить

до змін противірусного імунітету й алергеноспецифічного запалення, опосередкованого Т-хелперами 2-го типу. Отже, контакт із пилом призводить до:

- ушкодження респіраторного епітелію (розрив міжклітинних щільних зв'язків полегшує проникнення патогенів);
- перебудови імунної відповіді (ослаблення противірусного імунітету незалежно від наявності сенсibiлізації);
- активації запалення (Т-хелпери 2-го типу вивільняють прозапальні цитокіни, що спричиняють розвиток алергічних захворювань (Van Cleemput J. et al., 2019; Guryanova S.V. et al., 2022; Gilles S. et al., 2020; Choi Y.J. et al., 2022; Cecchi L. et al., 2022; León B. et al., 2021; Kumar S. et al., 2019)).

Дані досліджень *in vitro*, *in vivo* та за участю людей з алергічними хворобами й без них продемонстрували, що контакт із пилом зменшує інтерферонову відповідь дихального епітелію на вплив риновірусів і респіраторно-синцитіальних вірусів. У таких умовах посилюється реплікація вірусів і наростають вірусні титри (Gilles S. et al., 2020).

Масштабне корейське дослідження (n=6223) виявило значущу кореляцію між кількістю випадків вірусних респіраторних інфекцій і концентрацією пилку дерев у повітрі (рис. 2). Виявлена асоціація не залежала від попереднього алергічного анамнезу учасників (Choi Y. et al., 2022).

Інтерферони являють собою протівірусні цитокіни, що діють як сигнальні молекули та відіграють ключову роль у вродженому протівірусному імунітеті. Інтерферони поділяють на 3 підтипи, причому важливими для захисту від вірусів є підтипи I (інтерферони α й β) та III (інтерферон- λ). Основними функціями цих цитокінів є підтримка стану протидії

вірусам у інфікованих і сусідніх клітинах, модуляція вродженої імунної відповіді, контроль над надмірним запаленням, активація набутого імунітету (підтримка антигеноспецифічної T- і B-клітинної відповіді) (Dalskov L. et al., 2023; Ivashkin L.B. et al., 2014).

При інфікуванні вірусами імунні клітини виділяють інтерферони β та λ , а інтерферон- α продукується у відповідь на розпізнання вірусів плазмацитоїдними дендритними клітинами. Ці інтерферони впливають на відповідні рецептори на неінфікованих клітинах, що індукують експресію генів, які відповідають за боротьбу з вірусами (Dalskov L. et al., 2023). Контакт із пилом зменшує вироблення інтерферонів, пригнічуючи протівірусний імунітет і спричиняючи реплікацію вірусів (Gilles S. et al., 2020).

Обсерваційні дослідження чітко зафіксували зв'язок між алергічними захворюваннями й інфекціями дихальних шляхів (рис. 3).



Рис. 2. Кореляція між концентрацією пилку дерев у повітрі та кількістю випадків інфекцій дихальних шляхів (2015-2019 рр.)

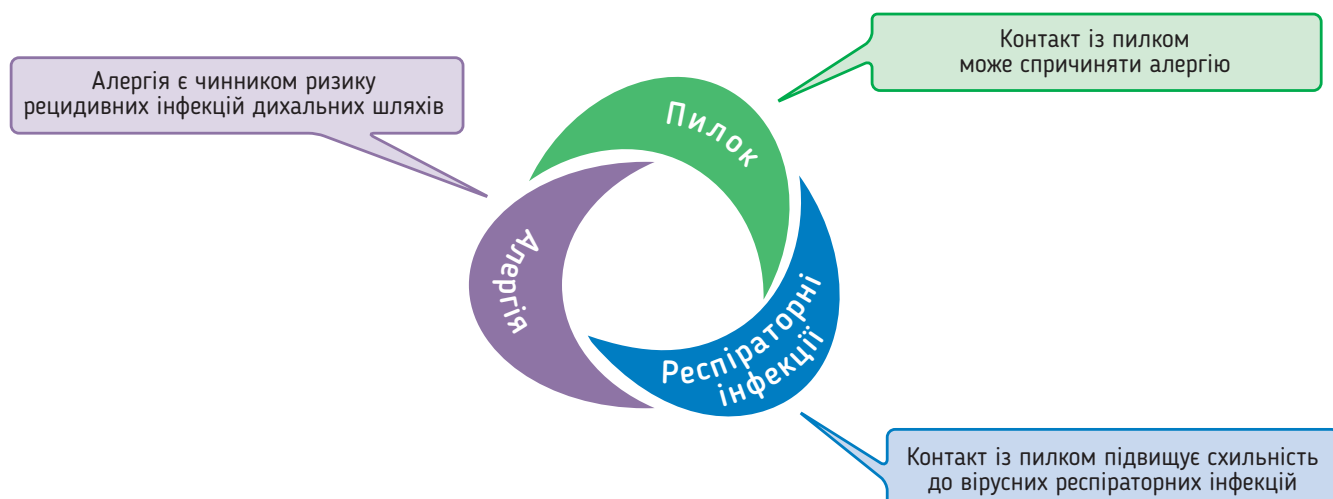


Рис. 3. Зв'язок між контактом із пилом, алергічними захворюваннями та респіраторними інфекціями

САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення М03 України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R07A X. **Склад:** 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та підлітки віком від 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Діти** віком від 6 місяців до 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/суміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пациєнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. **Діти віком до 6 місяців.** Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 rue du Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Дельта Медікел Промоушнз АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.

АЛЕРГІЯ Є ЧИННИКОМ РИЗИКУ РЕЦИДИВНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

За даними G. Ciprandi та співавт. (2006), у дітей з алергіями спостерігалися достовірно частіші та триваліші респіраторні інфекції, ніж у дітей без алергічних захворювань. Алергія також виступає чинником ризику рецидивного тонзиліту та гіпертрофії мигдаликів (San T. et al., 2013).

Систематичний огляд, присвячений схильності пацієнтів із бронхіальною астмою до респіраторних інфекцій, виявив, що зміни вродженого імунітету, дефіцит інтерферонів і відмінності в рівнях імунoglobulinів у поєднанні з ушкодженням епітелію дихальних шляхів значно підвищують схильність цих пацієнтів до вірусних захворювань верхніх відділів дихальних шляхів (Sharma S. et al., 2022). Контакт із пилом може призводити до збільшення частоти госпіталізацій із приводу астми. Наприклад, в іспанському обсерваційному ретроспективному дослідженні було виявлено достовірний зв'язок між концентрацією пилку трави в повітрі та кількістю випадків госпіталізації дітей віком 0-15 років до відділення невідкладної допомоги (Marques-Mejías M.A. et al., 2019). Британське дослідження іншого дизайну виявило аналогічну асоціацію в дорослих осіб (віком 16-64 роки) (Osborne N.J. et al., 2017).

Для зменшення ризику респіраторних інфекцій у сезон пилкування застосовуються різноманітні стратегії профілактики, зокрема масковий режим, дотримання загальних заходів гігієни, вакцинація та застосування імуномодуляторів (Sözen Z. et al., 2021; Jefferson T. et al., 2011; Edwards M.R. et al., 2018; Zhao Y. et al., 2022; Rossi G.A. et al., 2019; Esposito S. et al., 2018). Наявні докази свідчать, що мінімізація контакту з пилом і профілактика інфекцій залишаються найдієвішими заходами, особливо для осіб високого ризику – пацієнтів із хронічними та/або алергічними респіраторними захворюваннями (Idroze N.S. et al., 2022).

Для профілактики інфекцій успішно застосовуються ліофілізати бактерійних лізатів, зокрема OM-85 – препарат Бронхо-Ваксом («ОМ Фарма СА», Швейцарія). Доклінічні дослідження свідчать,

що OM-85 модулює вроджену та набуту імунну відповідь на вплив широкого спектра респіраторних вірусів, а також зменшує надмірне запалення, спричинене патогенами й алергенами (рис. 4) (Rossi G.A. et al., 2019; Esposito S. et al., 2018; Fu R. et al., 2014; Navarro S. et al., 2011; Strickland D.H. et al., 2011; Roth M. et al., 2021, 2017).

У доклінічних дослідженнях було виявлено противірусні властивості OM-85 стосовно риновірусу, вірусу грипу H1N1, респіраторно-синцитіального вірусу та коронавірусу (Roth M. et al., 2017; Pasquali C. et al., 2014; Bessler W.G. et al., 2010; Antunes K.H. et al., 2022; Fang L. et al., 2021; Pivniouk V. et al., 2021; Salzmann M. et al., 2021).

Хоча OM-85 не є протиалергічним препаратом, цей засіб здатен зменшувати еозинофільну інфільтрацію тканин і вивільнення прозапальних цитокінів під час відповіді організму на алерген. У пацієнтів із бронхіальною астмою застосування OM-85 сприяє підвищенню рівнів імунoglobulinів (Ig) A та G, наростанню співвідношення інтерферону-γ й інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), підвищенню вмісту ІЛ-10 з одночасним зниженням умісту ІЛ-4 (Koatz A.M. et al., 2016; Liao J.Y., Zhang T., 2014; Lu Y. et al., 2015; Han R.F. et al., 2016). У пацієнтів з алергічним ринітом на тлі застосування OM-85 фіксувалося підвищення сироваткового вмісту IgA та співвідношення Т-хелперів 1-го й 2-го типів у слизовій оболонці носа (Koatz A.M. et al., 2016; Liao J.Y., Zhang T., 2014). Вміст IgA наростав і у хворих із хронічним риносинуситом (Han R.F. et al., 2016).

OM-85 стимулює вироблення інтерферонів І типу (α та β), які чинять противірусну дію. Обробка дендритних клітин людини розчином OM-85 сприяла вивільненню інтерферону-α в низькій концентрації, що є свідченням підтримки стану готовності до боротьби з вірусами (Parola C. et al., 2013).

Численні клінічні докази також підтримують ефективність OM-85 у зниженні частоти та тяжкості респіраторних інфекцій. Зокрема, в кокрівському огляді та метааналізі застосування цього препарату асоціювалося зі зниженням загальної кількості гострих інфекцій дихальних шляхів на 36% ($p < 0,0001$) (Del-Rio-Navarro B.E. et al., 2012). Продемонстровано також, що застосування OM-85 достовірно знижує кількість і тривалість асоційованих із респіраторними інфекціями епізодів візиту та загострень



Рис. 4. Подвійна дія OM-85 (Бронхо-Ваксом)

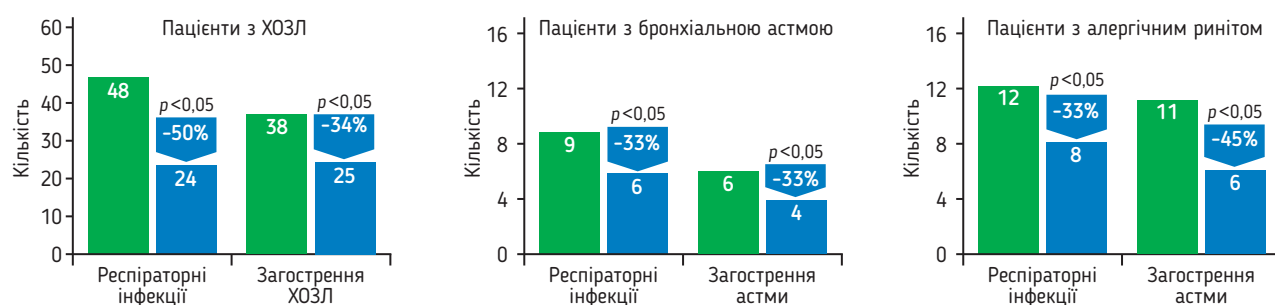


Рис. 5. Кількість респіраторних інфекцій на тлі виключно стандартного лікування та стандартного лікування з додаванням OM-85

бронхіальної астми в дітей (de Boer G.M. et al., 2020; Yin J. et al., 2018). Аналогічна ситуація спостерігається й у дорослих: OM-85 ефективно запобігає інфекціям дихальних шляхів у дорослих із хронічними респіраторними захворюваннями, включаючи хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальну астму й алергічний риніт. Кількість інфекційних загострень цих хвороб зменшується на 20% (Huang Y. et al., 2022; Pan L. et al., 2015; Koatz A.M. et al., 2016).

Наприклад, в обсерваційному дослідженні A. Koatz і співавт. (2016) було виявлено, що застосування OM-85 у пацієнтів із ХОЗЛ, бронхіальною астмою й алергічним ринітом достовірно зменшувало не лише кількість випадків респіраторних інфекцій, а й кількість асоційованих із ними загострень основних хронічних захворювань (рис. 5).

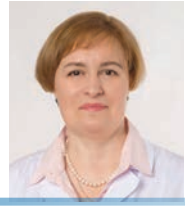
Підсилення імунної системи під час сезону пилкування за допомогою OM-85 може запобігти розвитку респіраторних інфекцій у осіб високого ризику, включаючи пацієнтів із хронічними та/або алергічними респіраторними хворобами. У дітей застосування OM-85 «тренує» імунну систему, забезпечуючи захист від частих інфекцій та їхніх ускладнень, а в дорослих – протидіє надмірному запаленню, запобігаючи загостренням хронічних хвороб дихальної системи (Rossi G.A. et al., 2019; Esposito S. et al., 2020). Своєю чергою, в осіб похилого віку OM-85 сприяє відновленню функціонального стану імунної системи та, відповідно, захисту

від інфекцій дихальної системи й ускладнень хронічних респіраторних патологій (Orcel B. et al., 1994; Parola C. et al., 2013; Huber M. et al., 2005).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень, OM-85 добре переноситься та має сприятливий профіль безпеки, оскільки не спричиняє тяжких побічних ефектів (Pan L. et al., 2015; Soler M. et al., 2007; Tang H. et al., 2015; Li J. et al., 2004). Для OM-85 також не зафіксовано жодних міжлікарських взаємодій. Профілактичне застосування OM-85 можна розпочинати під час гострої фази респіраторної інфекції водночас з іншими препаратами. Наявна наразі доказова база свідчить, що OM-85 є ефективним і добре переноситься при застосуванні раз на рік протягом двох послідовних років або двічі на рік (Esposito S. et al., 2019; Capetti A. et al., 2013; Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A., 2001).

Отже, пилкові алергії, респіраторні інфекції та хронічні респіраторні захворювання тісно пов'язані. Для профілактики інфекцій дихальної системи, зокрема в осіб із хронічною бронхолегеневою патологією, доцільно застосовувати OM-85 (Бронхо-Ваксом, «ОМ Фарма СА», Швейцарія). Цей препарат модулює вроджену та набуту імунну відповідь на вплив різноманітних респіраторних вірусів, а також зменшує надмірне запалення, спричинене патогенами й алергенами. Висока профілактична ефективність OM-85 і відмінні показники безпеки цього засобу дають можливість використовувати його в широкій популяції пацієнтів.

Юлія Валеріївна ДЄЄВА, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)



КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ З НАЗАЛЬНИМ ПОЛІПОЗОМ І АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ



Хронічний риносинусит (ХРС) уражає приблизно 5-15% загальної популяції як у Європі, так і в Сполучених Штатах, при цьому поширеність діагностованого лікарем ХРС становить приблизно 2-4% [1, 2]. Зазвичай пацієнти з ХРС із носовими поліпами (ХРСізНП), на частку якого припадає 20% усіх пацієнтів із ХРС, щонайменше 12 тижнів страждають принаймні від двох із чотирьох основних симптомів, одним з яких є закладеність носа та/або виділення з носа, а також зменшення/втрата нюху та/або тиск чи біль у проєкції приносинних пазух (ПНП). Окрім синопназальних симптомів, для підтвердження діагнозу, відповідно до рекомендацій EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020 [3], потрібні дані назальної ендоскопії та/або комп'ютерної томографії (КТ), які підтверджують наявність поліпів.

Сьогодні пацієнтів із ХРСізНП із відповідними симптомами, незважаючи на максимально можливу медикаментозну терапію, лікують за допомогою ендоскопічної синусової хірургії (FESS) [3]. FESS має на меті не тільки покращити вентиляцію пазух, мукоциліарний кліренс та інтраназальне розпилення кортикостероїдів, але й зменшити навантаження антигенів, що спричиняють запалення, шляхом видалення запальної тканини. Наскільки FESS оптимізує результати лікування, остаточно не встановлено [4], хоча деякі дослідження свідчать, що більше хірургічне втручання покращує стан хворого та зменшує ризик ревізійного втручання [5]. Однак частота рецидивів після FESS у пацієнтів із ХРСізНП усе ще висока [5]. Довгострокова ефективність хірургічного втручання залежить від післяопераційного лікування та подальшого дотримання режиму терапії. Відомо, що інтраназальні й пероральні кортикостероїди ефективні для зниження частоти рецидивів після хірургічного втручання

та рекомендовані як європейськими, так і американськими настановами, проте навіть із ними пацієнти часто страждають на рецидиви основного захворювання [6, 7].

Важливим елементом негативного прогнозу ХРСізНП є супутній алергічний риніт (АР), що визначено як ендотип захворювання [3]. Крім АР, значний внесок у ранні рецидиви може робити супутня бронхіальна астма (БА) [3]. Тому комплексне індивідуалізоване лікування пацієнтів з огляду на їхні супутні захворювання та коморбідні стани наразі є вкрай важливим.

Монтелукаст є антагоністом лейкотрієнових рецепторів. Його дія спрямована на зв'язування з цистеїніллейкотрієновими рецепторами, внаслідок чого білки (цистеїніллейкотрієни), які виділяються прозапальними клітинами, конкурентно витісняються монтелукастом, що проявляється в пригніченні запальної та/або алергічної реакції [8]. Переважно ці білки локалізуються на слизових

оболонках дихальних шляхів, тому зазвичай монтелукаст використовують у разі БА й АР. Проте, зважаючи на спільний патогенез цих захворювань із ХРСіЗНП, застосування антилейкотрієнових препаратів може бути корисним і в контролі ХРСіЗНП й АР.

МЕТА

Оцінити ефективність оригінального монтелукасту (Сингуляр) у контролі вираженості захворювання у хворих, які перенесли оперативне втручання в порожнині носа.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн цього проспективного контрольованого дослідження відповідає рівню доказовості 3b (випадок – контроль) згідно з модифікованою Оксфордською класифікацією СЕВМ (Centre for Evidence-Based Medicine). Об'єктом дослідження є ХРСіЗНП й АР.

Критеріями включення хворих були:

- вік 18-60 років;
 - показання до оперативного втручання в порожнині носа з хронічним поліпозним риносинуситом з АР (як ендотипом захворювання);
 - письмова інформована згода.
- Критерії виключення:
- медикаментозний вазомоторний риніт (прийом топічних деконгестантів);
 - наявність системних захворювань крові;
 - вагітність;
 - прийом системних кортикостероїдів та/або антибактеріальних засобів за останні 4 тижні до першого візиту;
 - тяжкі соматичні чи психічні (в тому числі алкоголізм і наркоманія) захворювання;
 - нездатність дотримуватися рекомендацій лікаря.

■ Протокол лікування

Усі без винятку пацієнти, які були включені в дослідження, проходили передопераційну підготовку, що передбачала проведення ендоскопії носової порожнини з підрахунком загального бала за Ланд – Кеннеді [9], КТ ПНП із розрахунком загального бала за Ланд – Маккей [10], проходження опитування згідно з ADSS (Adelaide Disease Severity Score) [11], передопераційний пакет аналізів (загальний аналіз крові розгорнутий, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції (ВІЛ, гепатит С та В, сифіліс), коагулограму, електрокардіографію, рентгенографію легень (або флюорографію) та додатково визначення еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) і загального

IgE для встановлення ендотипу захворювання. За відсутності протипоказань до хірургічного втручання всім пацієнтам проводилася FESS (функціональна ендоскопічна синус-хірургія), що полягала у видаленні поліпозних тканин за допомогою ендоскопа й додаткових інструментів (у тому числі мікродібрідера) в порожнині носа та приноскових пазухах. Видалені матеріали обов'язково направлялися на патогістологічне дослідження. Після хірургії хворі перебували у відділенні 1 день під наглядом. Як післяопераційне лікування хворим обох груп призначали таке: промивання носової порожнини сольовими розчинами, після чого пацієнти мали застосовувати назальний спрей з активною речовиною мометазону фууроатом по 2 дози в кожную ніздрю 2 рази на добу впродовж 3 місяців. Також пацієнтам основної групи додатково призначався оригінальний монтелукаст (Сингуляр) 10 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців.

Повторне проведення назальної ендоскопії й анкетування було регламентоване на 2-й тиждень, через 1 і 3 місяці після операції. Повторна КТ ПНП виконувалася через 3 місяці. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

■ Методи збору даних

Відповідно до дизайну дослідження об'єктивна характеристика стану хворих полягала у визначенні стандартизованої бальної оцінки за допомогою ендоскопічних і променевих (КТ ПНП) шкал за Ланд – Кеннеді та Ланд – Маккей відповідно. Також для об'єктивізації суб'єктивних скарг пацієнтів було використано анкету-опитувальник ADSS, під час заповнення котрої пацієнти давали відповідь на певні запитання в балах від 1 до 5 (таких запитань було 5: закладеність носа, виділення з носа, постназальне затікання, біль у проєкції навколоносових пазух, відчуття запахів) і від 0 до 7 (1 запитання щодо якості життя). Нижчий бал указував на меншу вираженість кожного із симптомів.

■ Аналіз даних

Для базового статистичного аналізу (середні значення, медіани, стандартні відхилення тощо) необроблених даних і формування бази даних використовувалося програмне забезпечення Microsoft Office 365 Excel. Отримані оброблені результати було оцінено, категоріальні змінні представлено з використанням частоти та відсотків. Зв'язок між категоріальними змінними оцінювали за допомогою критеріїв χ^2 і Фішера, а динамічні показники оцінено за парним тестом Вілкоксона в програмному забезпеченні IBM SPSS Statistics Version 22. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

■ **Етичні аспекти**

Роботу було виконано відповідно до етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкська декларація), стандартів GCP у межах НДР «Інноваційні підходи до діагностики й лікування гострої та хронічної патології вуха, верхніх дихальних шляхів і суміжних ділянок», № держреєстрації: 0123U1000921.

■ **Організаційні аспекти**

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (відділення отоларингології для дорослих і дітей КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва») в період із жовтня 2023 року по лютий 2024 року. Кожний включений у дослідження хворий перебував під спостереженням 3 місяці після проведення хірургічного втручання.

■ **Досліджуваний препарат**

Оригінальний монтелукаст (Сингуляр) 10 мг у таблетках.

РЕЗУЛЬТАТИ

За період дослідження було обстежено та прооперовано з приводу ХРСіЗНП 74 пацієнтів. Із них 47 мали супутній АР, визначений за клінічними та лабораторними даними. Тому 27 осіб без АР були виключені у зв'язку з невідповідністю до дизайну дослідження.

Враховуючи лабораторні показники (ЕКБ, загальний ІgЕ), дані ендоскопії, КТ ПНП, анкетування, вік і стать, пацієнтів було рівномірно розподілено на дві групи: основна (додатково в післяопераційному періоді отримували оригінальний монтелукаст (Сингуляр) 10 мг) і контрольна (отримували лише регламентоване лікування). Основна група налічувала 24 особи, контрольна – 23. Дані щодо розподілу пацієнтів за вищезгаданими критеріями наведено в таблиці 1. У таблиці також указано значення достовірності, отримані при порівнянні

результатів між групами. Зважаючи на те що розподіл пацієнтів був контрольований, статистично достовірна різниця між групами вибірки відсутня.

Хоча БА й не була предметом наших обстежень, її персистенцію попередньо було діагностовано іншими лікарями в третини нашої вибірки всіх пацієнтів – 34,04%. При цьому згідно з анамнезом хворі не приймали жодних постійних препаратів для її контролю, оскільки всі мали БА легкого перебігу, у зв'язку з чим приймали певні медикаменти тільки в періоди загострення – весняно-літній сезон.

Згідно з дизайном дослідження повторні огляди пацієнтів були заплановані через 7 днів, 1 і 3 місяці після операції. Тому, користуючись умовним позначенням «В» (візит), було порівняно динаміку клінічних, ендоскопічних і рентгенологічних змін у хворих обох груп. Отже, В0 – огляд до операції, В1 – візит на 7-й день після операції, В2 – візит через 1 місяць, В3 – візит через 3 місяці.

При оцінюванні назальних симптомів за опитувальником ADSS виявилось, що після хірургічного втручання вже на 7-й день пацієнти обох груп відзначали значне зниження симптомів ХРС. При цьому наприкінці першого місяця дані опитувальника вказували, що в усієї вибірки симптоми знизилися вдвічі порівняно з оглядом до операції. До другого післяопераційного візиту зниження симптомів було статистично достовірним в обох групах. Тоді як основна група показувала добрий контроль симптомів на третій місяць після FESS, у контрольній групі результат був протилежним: симптоми (закладеність носа та постназальне затікання) достовірно збільшилися (в середньому на 60,4%) на В3. Окремим питанням для деяких пацієнтів в обох групах став симптом порушення нюху: в 10,6% випадків нюх не покращився або не відновився після хірургічного втручання. Дані динаміки змін середніх балів ADSS наведено в таблиці 2.

Ще одним аспектом опитувальника ADSS була якість життя, що оцінювалася за 7-бальною шкалою. Її динаміку наведено на рисунку 1. Як і в разі даних розподілу пацієнтів, середні значення якості життя пацієнтів були статистично подібними. При цьому

ТАБЛИЦЯ 1. Розподіл пацієнтів за групами

Показники	Основна група (n=24)	Контрольна група (n=23)	P**
Вік (Me ± SD)*	42,1±7,4	40,9±6,8	0,681
Стать (чоловіки/жінки), n (%)	17/7 (70,8/29,2)	15/8 (65,2/34,8)	–
Рівень ЕКБ, нг/мл (Me ± SD)	113,78±26,12	128,33±31,24	0,303
Рівень загального ІgЕ (Me ± SD)	48,7±12,1	41,15±15,2	0,239
Бал за Ланд – Кеннеді (Me ± SD)	9,4±1,57	8,98±2,24	0,101
Бал за Ланд – Маккей (Me ± SD)	16,2±2,3	15,9±2,8	0,512
Дані анкетування ADSS (Me ± SD)	17,4±3,18	17,05±2,86	0,891

Примітки: * середнє значення ± стандартне відхилення; ** показник p<0,05 вважається статистично значущим.

ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ І АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ⁴

ТАБЛЕТКА НА ДОБУ
СИНГУЛЯР®+
(монтелукаст натрію)

**НЕПОВТОРНА
КОМПОЗИЦІЯ
БРЕНДУ** В УКРАЇНІ

- Зареєстрований в 108 країнах світу²
- 26 років на світовому ринку²
- Більше ніж 200 глобальних клінічних досліджень³

 ORGANON

 PROPHARMA

СИНГУЛЯР® (SINGULAR®). Реєстраційні посвідчення UA/10208/01/01, UA/10208/01/02, UA/10208/01/03. **Склад.** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукасту натрію 10,4 мг (еквівалент монтелукасту 10 мг). 1 таблетка жувальна містить монтелукасту натрію 4,16 мг (еквівалент монтелукасту 4 мг) або 5,2 мг (еквівалент монтелукасту 5 мг). **Характеристика.** Монтелукаст з високою вибірковістю і спорідненістю блокує лейкотриєнові (CysLT1) рецептори. **Показання.** Як додаткове лікування при бронхіальній астмі у пацієнтів з персистою астмою від легкого до середнього ступеня, яка недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою агоністів β-адренорецепторів короткої дії, які застосовують при необхідності. У пацієнтів з астмою, які приймають Сингуляр®, цей лікарський засіб також полегшує симптоми сезонного алергічного риніту. Профілактики астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. Ризики виникнення психо-неврологічної симптоматики у пацієнтів з алергічним ринітом можуть перевищувати користь від застосування Сингуляр®, тому Сингуляр® необхідно застосовувати в якості препарату резерву у пацієнтів з неадекватною відповіддю або непереносимістю альтернативної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Дитячий вік до 15 років (для дози 10 мг). **Побічні реакції.** Часті побічні реакції (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у клінічних дослідженнях: головний біль, абдомінальний біль. У постмаркетинговий період повідомляли про такі побічні реакції: інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення кровоточивості, тромбоцитопенія, реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксії, еозинофільна інфільтрація печінки, порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, агітація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор), порушення уваги, погіршення пам'яті, тик, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), obsесивно-компульсивні розлади, дисфемія, запаморочення, млявість, парестезія/гіпостезія, судороги, пальпация, носова кровотеча, синдром Чарга-Стросса, легенева еозинофілія, діарея, нудота, блювання, сухість у роті, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки), висип, гематома, кровив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, мультиформна еритема, артралгія, міалгія, включаючи м'язові судороги, енурез у дітей, пірексія, астенія/втома, недомогання, набряк. Повідомлялося про виникнення психо-неврологічних реакцій, таких як зміна поведінки, депресія та суїцидальність, у пацієнтів усіх вікових груп, які приймали монтелукаст. Прояви можуть бути серйозними і тривати, якщо лікування не припинити. Тому застосування монтелукасту слід припинити, якщо виникають психо-неврологічні симптоми. Пацієнти та/або доглядачі повинні бути уважними до психо-неврологічних реакцій і повідомляти свого лікаря про виникнення змін у поведінці. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Сингуляр® можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування астми. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Сингуляр® слід застосовувати в період вагітності лише за явної потреби. Сингуляр® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним. **Діти.** Таблетки жувальні по 4 мг застосовують дітям віком від 2 до 5 років. Таблетки жувальні по 5 мг застосовують дітям віком від 6 до 14 років. Таблетки по 10 мг застосовують дітям віком від 15 років. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 15 років застосовують таблетки 10 мг (1 таблетка) на добу, увечері. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально. Таблетки жувальні по 4 мг застосовують дітям віком від 2 до 5 років. Таблетки жувальні по 5 мг застосовують дітям віком від 6 до 14 років. За докладною інформацією зверніться до інструкції із застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

†Сингуляр® – зареєстрована торгова марка групи компаній Органон. 1. РП препаратів з діючою речовиною монтелукаст, зареєстрованих в Україні: UA/13872/01/02, UA/13872/01/01, UA/17072/01/01, UA/12439/01/02, UA/12439/01/01, UA/12439/02/01, UA/15649/01/01, UA/10397/01/01, UA/10397/01/02, UA/14000/01/01, UA/10397/02/01, UA/15178/01/03, UA/15178/01/02, UA/17104/01/01, UA/17072/02/01, UA/10555/01/01, UA/16297/02/01, UA/16297/02/02, UA/16297/01/01, UA/16663/01/02, UA/10511/02/02, UA/10511/02/01, UA/10511/01/01, UA/15178/01/01, UA/15737/01/01, UA/15737/01/02, UA/14663/01/03, UA/14341/01/02, UA/14341/01/01, UA/14663/01/01. 2. Внутрішні дані групи компаній ОРГАНОН. 3. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=singulair+AND+MK0476> дата останнього доступу 25.04.2023. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Сингуляр® 4 мг – р/п НР/UA/10208/01/01, Сингуляр® 5 мг – р/п НР/UA/10208/01/02, Сингуляр® 10 мг – р/п НР/UA/10208/01/03.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, зазначеного в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2024 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «Органон Україна», Бізнес центр "Avenue 53", Проспект Перемоги, 53, Київ 03067, Україна, тел. +38 044 392 21 44. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компаній ОРГАНОН, напишіть нам: docs.ukraine.cs@organon.com. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компаній Органон зателефонуйте нам +38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено до розповсюдження: 01.2024. Матеріал придатний до: 19.01.2026. UA-SNG- 110111

ТАБЛИЦЯ 2. Динаміка змін даних згідно з опитувальником ADSS упродовж дослідження

	Основна група, Me ± SD	% зміни	P*	Контрольна група, Me ± SD	% зміни	P*
B0	17,4±3,18	–	–	17,05±2,86	–	–
B1	9,77±1,51	-43,9%	<0,05	8,83±2,03	-49,3%	<0,05
B2	4,91±0,74	-49,8%	<0,05	5,18±1,2	-41,4%	<0,05
B3	5,7±0,88	+16%	>0,05	8,31±1,54	+60,4%	<0,05

Примітки: * середні значення загальних балів ADSS у межах кожної з груп під час запланованих оглядів порівнювалися за допомогою парного тесту Вілкоксона.

така подібність даних спостерігалася до третього візиту, під час якого середнє значення впливу ХРС на якість життя була дещо вища в групі контролю, але при порівнянні статистично достовірної різниці між групами не наставало. Тому, незважаючи на достовірне погіршення назальних симптомів у хворих контрольної групи, їхній вплив на якість життя був недостатньо суттєвий.

Схожа ситуація відбулася із середніми значеннями ендоскопічної шкали Ланд – Кеннеді: різницю між групами було отримано тільки на момент третього візиту. При порівнянні даних B2 та B3 в основної групи було виявлено відсутність статистично достовірної різниці, що вчергове вказує на кращий контроль захворювання в пацієнтів, які додатково приймали оригінальний монтелукаст (Сингуляр) у добовій дозі 10 мг. Щодо групи контролю, то порівняння B2 та B3 показало суттєву різницю на користь

збільшення ендоскопічних проявів ХРС. Передовою ендоскопічною ознакою в пацієнтів при цьому був набряк слизових оболонок, мода якого становила 2 бали (максимум із можливих). Дані динаміки змін ендоскопічної картини ХРС після хірургічного втручання продемонстровано в таблиці 3.

Одним з елементів контролю ХРСіЗНП й АР у нашому дослідженні була оцінка КТ ПНП за шкалою Ланд – Маккей. Вихідні дані та дані на третій місяць обстеження наведено на рисунку 2. На рисунку показано, що до хірургічного втручання середні значення шкали Ланд – Маккей були статистично подібні. Проте через 3 місяці після хірургії середнє значення для основної групи становило 4±1,4 бала, а для контрольної групи – 6,25±1,55 бала, що при порівнянні показувало настання статистично достовірної різниці з P=0,0012 (P<0,05). Тому об'єктивні дані КТ ПНП показують, що в основній

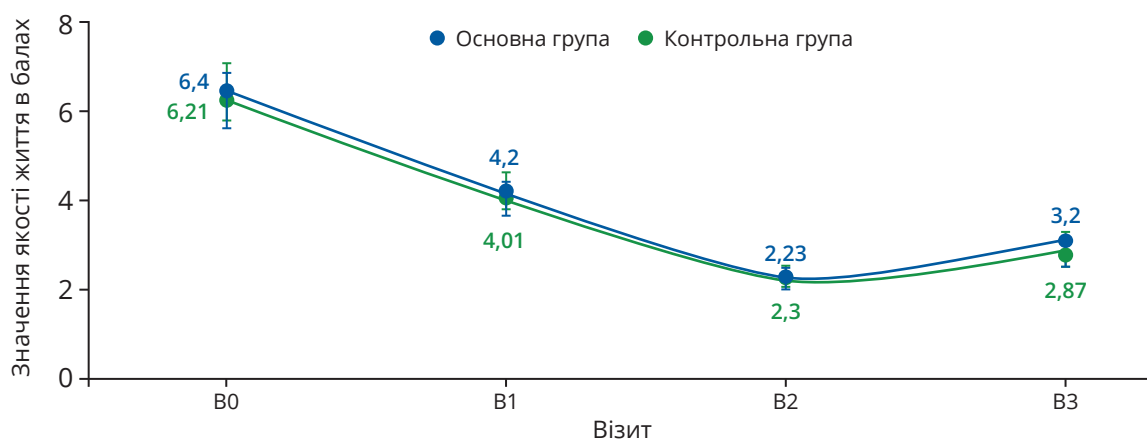


Рис. 1. Динаміка середніх значень якості життя в пацієнтів

ТАБЛИЦЯ 3. Динаміка змін даних ендоскопії за шкалою Ланд – Кеннеді

	Основна група, Me ± SD	% зміни	P*	Контрольна група, Me ± SD	% зміни	P*
B0	9,4±1,57	–	–	8,98±2,24	–	–
B1	4,3±1,02	-54,3%	<0,05	4,1±1,12	-54,4%	<0,05
B2	2,2±0,53	-49,9%	<0,05	2,4±0,87	-41,5%	<0,05
B3	2,4±0,61	+9,09%	>0,05	3,5±1,1	+45,8%	<0,05

Примітки: * середні значення загальних балів за Ланд – Кеннеді в межах кожної з груп під час запланованих оглядів порівнювалися за допомогою парного тесту Вілкоксона.

групі контроль захворювання був вищим. Варто зазначити, що значення шкали Ланд – Маккей >5 балів вважається рецидивом ХРС.

Додатково було оцінено переносимість оригінального монтелукасту у хворих основної групи, які приймали його щодня на ніч упродовж 3 місяців. Жодної небажаної реакції на тлі прийому оригінального монтелукасту (Сингуляр) 10 мг хворі не відзначали. Скарги частини хворих (n=8) на сухість у носі після операції були здебільшого пов'язані з топічним застосуванням мометазону фуорату та, ймовірно, з осінньо-зимовим сезоном (нерегульований тепловий режим із низькою вологістю повітря в оселях). Для усунення цих скарг хворим до лікування додавали назальні ізотонічні спреї для зволоження носа, після чого симптом зникав.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з EPOS 2020 монтелукаст не був рекомендований (ступінь рекомендації А) для передопераційного та післяопераційного лікування пацієнтів із ХРСіЗНП. Ця рекомендація ґрунтувалася на одному дослідженні якості 1а й декількох контрверсійних дослідженнях, які визначали роль монтелукасту порівняно з плацебо та топічними кортикостероїдами в пацієнтів після FESS [3].

На сьогодні існує значно більше досліджень щодо використання монтелукасту при ХРСіЗНП [12-16]. При цьому частина досліджень демонструє його ефективність, а інша частина – неефективність. Зокрема, дослідження Mostafa та співавт. (2005) із доказовістю 1b показало, що застосування монтелукасту не сприяє покращенню симптомів і зменшенню частоти рецидивів ХРСіЗНП порівняно з контрольною групою [12]. Пізніше Schaper і співавт. (2011) у проспективному рандомізованому дослідженні (1b) продемонстрували, що при спостереженні впродовж 6 місяців група, яка отримувала

додатково монтелукаст, мала достовірне зниження симптомів, біомаркерів алергічного запалення, покращення результатів ольфактометрії та ринопневмоманометрії порівняно з плацебо-групою ХРСіЗНП [13]. На противагу цим даним Vuralkan і співавт. (2012) із подібним дизайном дослідження та більшою вибіркою пацієнтів і тривалішим спостереженням виявили відсутність достовірної різниці між групами монтелукасту та плацебо-контролю [14]. Також свою лепту в контрверсійність застосування монтелукасту при ХРСіЗНП внесла група вчених Yelverton і співавт., які в ретроспективному дослідженні виявили, що монтелукаст є ефективним у зниженні загального бала SNOT-22 та NPS (Nasal Polyp Score) [15]. Подальші якісні дослідження Van Gerven і співавт. (2017) демонстрували неефективність антилейкотрієнових препаратів [16].

Після огляду цих досліджень було виявлено, що переважна їх більшість зосереджена тільки на фенотипі ХРС, а саме на ХРСіЗНП. При цьому в деяких роботах АР і БА були навіть критеріями виключення. Тому не дивно, що в цих публікаціях монтелукаст не продемонстрував очікуваного результату в контролі симптомів і зниженні рецидивів ХРСіЗНП. Також цей факт пояснює відсутність єдиного консенсусу в міжнародних клінічних настановах щодо доцільності використання монтелукасту при ХРСіЗНП.

Наше дослідження було зосереджено саме на ендотипі ХРСіЗНП й АР. Тому отримані результати показують ефективність оригінального монтелукасту при ХРСіЗНП й АР, що зумовлено його фармакологічними властивостями. Пригнічуючи алергічне запалення, оригінальний монтелукаст (Сингуляр) знижував клінічні й ендоскопічні прояви ХРС за даними анкетування ADSS і шкали Ланд – Кеннеді. Крім того, основна група показала кращий контроль симптомів упродовж 3 місяців після проведення хірургічного лікування порівняно з контрольною

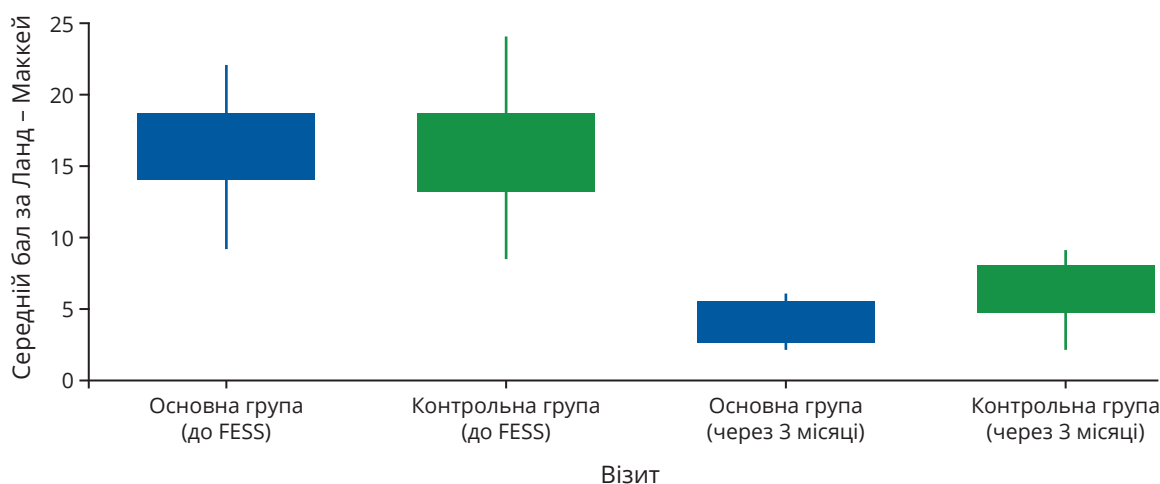


Рис. 2. Блок-схеми змін даних КТ за шкалою Ланд – Маккей

групою. Додатково цей факт підтверджено проведенням КТ ПНП: в основній групі результати бальної оцінки променевого дослідження були достовірно нижчі та в середньому не були вище 5 балів, що говорить про відсутність раннього рецидиву ХРСіЗНП. При цьому в контрольній групі, яка застосовувала лише мометазону фуруат, можна було спостерігати рецидивування хвороби. Таким пацієнтам надалі було розглянуто питання проведення терапії моноклональними антитілами.

ОБМЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зважаючи на дизайн дослідження типу випадок – контроль, одними з обмежень можуть бути відсутність рандомізації пацієнтів, неможливість виключення впливу сторонніх чинників або ефекту плацебо на результати дослідження. Також, зважаючи на те що FESS проводилася трьома заздалегідь визначеними отоларингологами, різниця в результатах може бути пов'язана з їхніми хірургічними навичками та методологією хірургічного втручання. Проте розуміння цих обмежень допомагає належним чином контекстуалізувати результати дослідження й уникнути необґрунтованих висновків.

З огляду на згадані обмеження наразі існує потреба в проведенні високоякісних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Додавання оригінального монтелукасту (Сингуляр) 10 мг для тривалого післяопераційного лікування у хворих на ХРСіЗНП й АР достовірно покращує контроль захворювання.
2. Оригінальний монтелукаст (Сингуляр) у добовій дозі 10 мг достовірно краще сприяє контролю основних симптомів ХРСіЗНП (закладеність носа, виділення з носа, постназальне затікання, біль у проєкції навколоносових пазух, відчуття запахів) порівняно з контрольною групою.
3. Дані об'єктивних досліджень (ендоскопії носової порожнини та КТ ПНП) указують на відсутність рецидивів ХРСіЗНП у хворих, які приймали оригінальний монтелукаст (Сингуляр) упродовж 3 місяців, порівняно з контрольною групою пацієнтів.
4. За період дослідження оригінальний монтелукаст (Сингуляр) 10 мг не спричинив жодної небажаної реакції, тому препарат можна вважати безпечним для тривалого використання.

Отже, оригінальний монтелукаст (Сингуляр) 10 мг може бути застосований як одна з опцій контролю ХРСіЗНП й АР у післяопераційному періоді для тривалого використання. Варто зазначити, що особливо актуальним його застосування є для хворих із супутньою БА: в нашій вибірці таких пацієнтів налічувалося 34,04%.

Література

1. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C., Newson R.B., Bislimovska J., Bockelbrink A., Bousquet P.J., Brożek G.M., Bruno A., Dahlen S.E., et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011; 66: 1216-1223.
2. Palmer J.N., Messina J.C., Bilech R., Grosel K., Mahmoud R.A. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40: 48-56.
3. Fokkens W., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1-464. doi: 10.1055/b-0034-97635.
4. Smith T.L., Schlosser R.J., Mace J.C., Alt J.A., Beswick D.M., DeConde A.S., Soler Z.M. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019 Aug; 9 (8): 831-841.
5. Haxel B.R. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a review. *The Laryngoscope*. 2019; 129 (5): 1053-1059.
6. Ikeda K., Ito S., Hibiya R., Homma H., Ono N., Okada H., et al. Postoperative management of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: impact of high-dose corticosteroid nasal spray. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2019; 23: 101-103.
7. Carvalho V., Olej B., de Moraes J.R., Boechat J.L. Mometasone furoate is not superior to saline for chronic rhinitis in the elderly. *World Allergy Organization Journal*. 2019; 12 (10): 100064.
8. Lee Y.J., Kim C.K. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2020; 63 (10): 376.
9. Lund V., Kennedy D. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1997; 117: S35-S40. doi: 10.1016/S0194-59989770005-6.
10. Lund V.J., Mackay I.S. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993; 107: 183-184.
11. Naidoo Y., Tan N., Singhal D., Wormald P. Chronic rhinosinusitis assessment using the Adelaide Disease Severity Score. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2013; 127: S24-S28. doi: 10.1017/S0022215113000558.
12. Mostafa B.E., Abdel Hay H., Mohammed H.E., Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2005; 67: 148-153.
13. Schaper C., Noga O., Koch B., et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polypsis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 51-58.
14. Vuralcan E., Saka C., Akin I., et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6: 5-10.
15. Yelverton J.C., Holmes T.W., Johnson C.M., Gelves C.R., Kountakis S.E. Effectiveness of leukotriene receptor antagonism in the postoperative management of chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6: 243-247.
16. Gerven L., Langdon C., Cordero A., Cardelus S., Mullol J., Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2018; 128. doi: 10.1002/lary.26989.

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ АНТИГІСТАМІННИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ: АКЦЕНТ НА ЛЕВОЦЕТИРИЗИН

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

На сьогодні від алергії потерпає принаймні третина населення планети.

Алергічні хвороби уражають різні органи та системи, зазвичай мають хронічний прогресивний перебіг і несуть потенційну загрозу для життя. Симптоми алергії тривалі й неприємні, суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Поширеність алергії та витрати на лікування неухильно зростають в усьому світі. Отже, це вагома медико-соціальна проблема, яка потребує особливої уваги медичної спільноти, адекватної діагностики та індивідуального підходу в лікуванні. Чітке розуміння патогенетичних механізмів різних алергічних станів й особливостей впливу різних препаратів є запорукою ефективної терапії. Цей огляд присвячений ролі антигістамінних засобів (АГЗ) у лікуванні різних алергічних станів з акцентом на препарат третього покоління левоцетиризин.

Гістамін – один з основних медіаторів алергічних реакцій, що вивільняється внаслідок дегрануляції тучних клітин, яка здебільшого опосередкована імуноглобуліном E (IgE). Вивільнений гістамін зв'язується з гістаміновими (H) рецепторами 4 типів, які експресуються на різних тканинах і клітинах.

Понад 90% гістаміну в організмі міститься в тучних клітинах і базофілах; решта гістаміну присутня в ентерохромафінних клітинах, тромбоцитах,

ендотеліальних клітинах і нейронах [1]. У мозку гістамін може діяти як нейромедіатор. Клітинні тіла гістамінергічних нервів розташовані в магноцелюлярному ядрі заднього гіпоталамуса, проте їхні аксони є в більшості ділянок переднього мозку. Більшість ефектів гістаміну при алергічному запаленні опосередковані H₁-рецепторами, зокрема свербіння, звуження бронхів, вазодилатація та міграція клітин (рис. 1) [2].

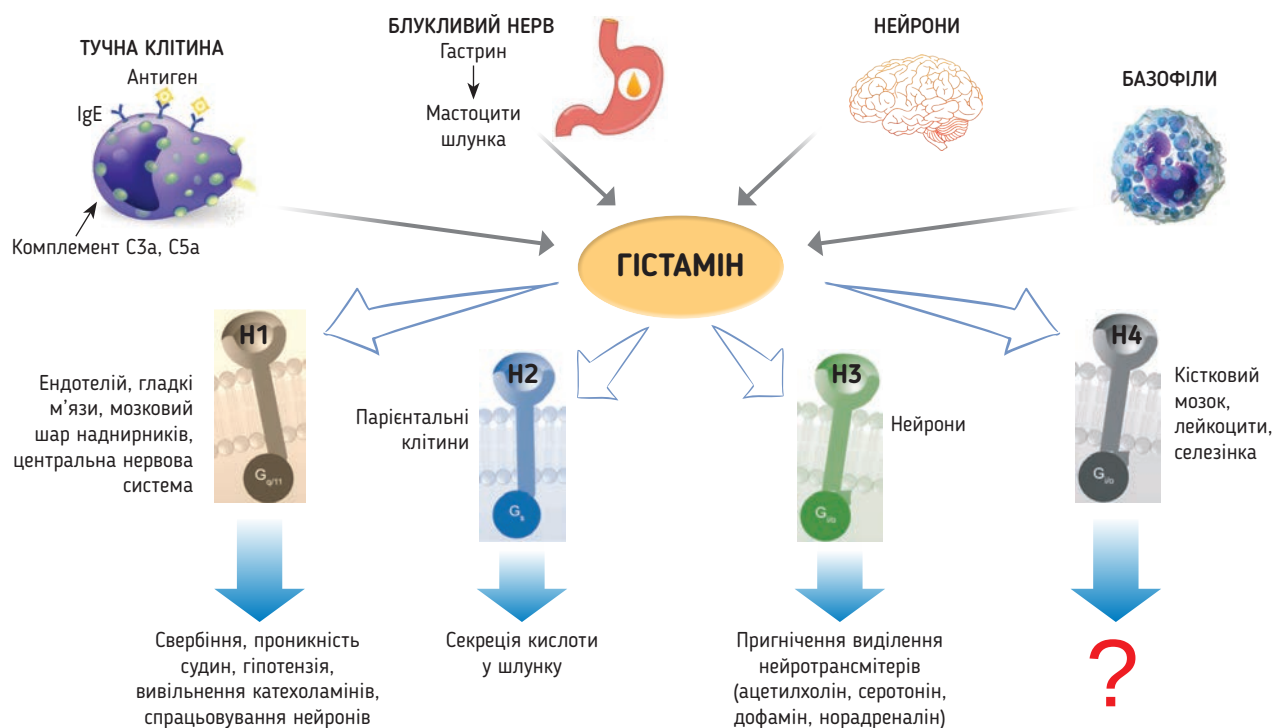


Рис. 1. Гістамінергічна система [1]

ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АГЗ

Діючи як зворотні агоністи H₁-рецепторів, АГЗ блокують прозапальні впливи гістаміну на H₁-рецепторах сенсорних нейронів і дрібних кровоносних судин, здебільшого посткапілярних венул. Вони також знижують регуляцію алергічного запалення через вплив на ядерний фактор-κВ (NF-κB) й іонні кальцієві канали (рис. 2) [3, 4].

Залежно від здатності долати гематоенцефалічний бар'єр АГЗ класифікують на препарати першого та нового покоління (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація антигістамінних препаратів [5]

Перше покоління		Дифенгідрамін (димедрол), клемастин, трипролідін, гідроксизин, ципрогептадин, прометазин, антазолін, диметинден, кетотифен
Нове покоління	Друге	Лоратадин, ебастин, цетиризин, рупатадин, мізоластин, емедастин, азеластин, біластин
	Третє	Дезлоратадин – метаболіт лоратадину; фексофенадин – метаболіт терфенадину; левоцетиризин – енантиомер цетиризину

Препарати першого покоління зв'язують H₁-рецептори на нейронах, зумовлюючи седативний ефект, погіршення концентрації, пам'яті та когнітивних функцій [6]. Іншою причиною виникнення небажаних ефектів є здатність блокувати передачу через мускаринові, α-адренергічні та серотонінові рецептори, а також вплив на іонні канали. Ці блокади призводять до різноманітності та помітної тяжкості небажаних ефектів із боку різних органів і систем, деякі з яких представлено на рисунку 3 [4].

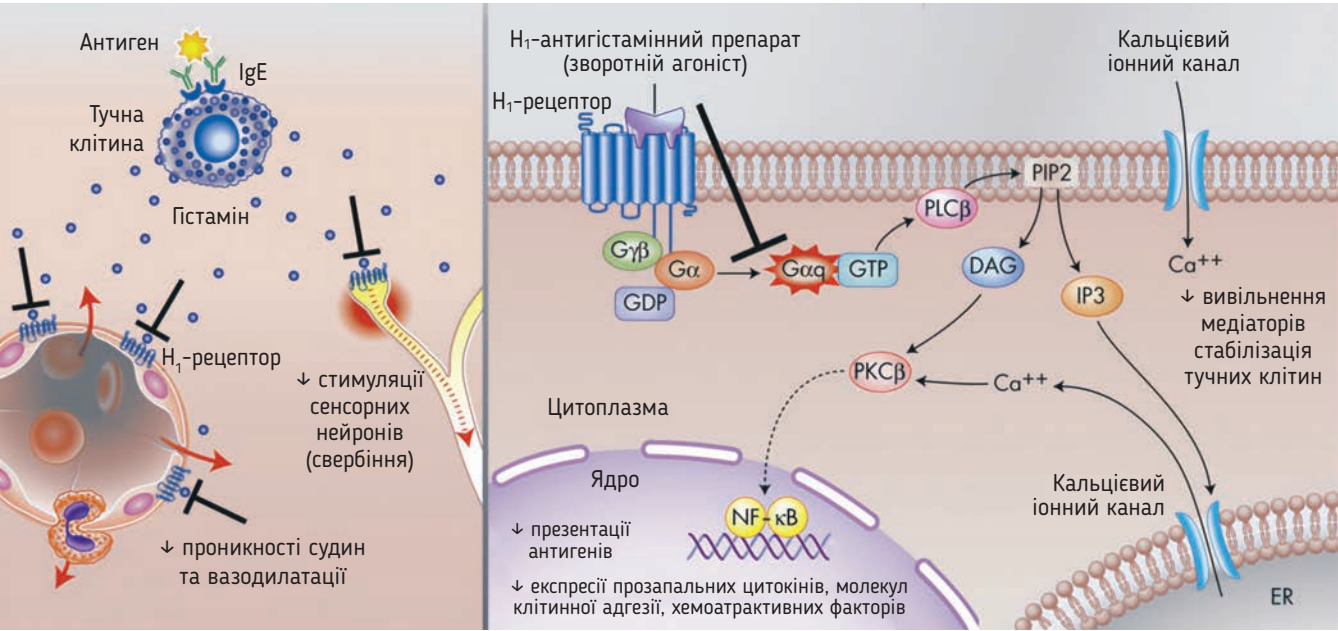


Рис. 2. Механізм дії антигістамінних препаратів [4]

Побічна дія АГЗ першого покоління

H₁-рецептори центральної нервової системи

- Зниження пильності, пізнання, навчання, пам'яті та психомоторної діяльності
- Посилення порушень ± седативний ефект

Мускаринові рецептори

- Сухість у роті
- Затримка сечі
- Синусова тахікардія

Серотонінові рецептори

- Посилення апетиту
- Збільшення маси тіла

α-адренергічні рецептори

- Запаморочення
- Постуральна гіпотензія

Іонні канали серця

- Подовження інтервалу QT
- Шлуночкові аритмії

Рис. 3. Потенційні побічні ефекти АГЗ [4]

Крім того, АГЗ першого покоління пригнічують печінкові ферменти CYP2D6, що потенційно змінює метаболізм інших препаратів, зокрема трамадолу, деяких антибіотиків, трициклічних антидепресантів, антипсихотиків, β-блокаторів і антиаритмічних засобів [7]. Тому сучасні практичні настанови не рекомендують призначати АГЗ першого покоління для лікування алергічних станів [8]. Натомість АГЗ нового покоління демонструють високу селективність до H₁-рецепторів, тривалішу дію, низьку проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр і меншу ймовірність побічних ефектів [6].

МІСЦЕ АГЗ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ: РЕКОМЕНДАЦІЇ МІЖНАРОДНИХ ПРОТОКОЛІВ ЛІКУВАННЯ

• Алергічний риніт

Поширеність алергічного риніту (АР) коливається від 20 до 25,7% [9, 10]. До клінічних проявів АР відносять чхання, закладеність носа та виділення слизу, що виникають внаслідок впливу причинних алергенів у сенсibilізованих осіб через імунологічний каскад, опосередкований IgE. Рання стадія імунологічного каскаду триває декілька хвилин, пізня стадія – 4-8 годин. Класифікація АР ґрунтується на тривалості та повторюваності симптомів. Тривалість симптомів менш як 4 дні на тиждень або менш як 4 тижні поспіль є критерієм інтермітентного АР.

За довшої тривалості симптомів установлюється діагноз персистивного АР [11]. Окрім того, АР класифікують як сезонний, коли симптоми наявні лише в певні періоди впливу причинних алергенів, і цілорічний, коли симптоми спостерігаються впродовж року. Рекомендації щодо лікування АР пропонують декілька міжнародних настанов і позиційних документів (табл. 2). Усі настанови підкреслюють важливість використання АГЗ нового покоління як терапію першої лінії АР.

• Кропив'янка

Кропив'янка – запальне захворювання шкіри, що характеризується пухирями з навколишнім ангіоневротичним набряком. За тривалістю симптомів кропив'янку класифікують як гостру (≤6 тижнів) і хронічну (>6 тижнів). Хронічну кропив'янку поділяють на індувану (спричиняється певним тригером) або спонтанну, коли тригер не ідентифікується. Існує переконливий консенсус, заснований на доказах (табл. 3), що АГЗ нового покоління слід використовувати як терапію першої лінії на регулярній основі [21].

Для пацієнтів, які не відповідають на стандартні дози АГЗ нового покоління, як терапію другої лінії рекомендовано поступове збільшення дози АГЗ, не перевищуючи 4-разову стандартну дозу [22]. З'являються докази ефективності та безпеки високих доз АГЗ для лікування хронічної спонтанної кропив'янки. Систематичний огляд і метааналіз

ТАБЛИЦЯ 2. Міжнародні настанови щодо застосування АГЗ для лікування АР [12]

Настанови	Рекомендації
ARIA (2016) [7]	Пацієнтам із сезонним АР пропонується • комбінація ІНКЗ із пероральним АГЗ або тільки ІНКЗ • комбінація ІНКЗ з ІНАГЗ або тільки ІНКЗ • віддавати перевагу комбінації ІНКЗ з ІНАГЗ над ІНАГЗ Пацієнтам із цілорічним АР пропонується • віддавати перевагу ІНКЗ над комбінацією ІНКЗ із пероральним АГЗ • комбінація ІНКЗ з ІНАГЗ або ІНКЗ
CSACI (2019) [8]	АГЗ нового покоління безпечніші за АГЗ першого покоління й мають бути препаратами першого ряду для лікування АР і кропив'янки. Віддавати перевагу АГЗ нового покоління над АГЗ першого покоління для лікування пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом і кропив'янкою
GA ² LEN (2010) [13]	АГЗ першого покоління більше не мають бути у вільному продажі як безрецептурні ліки для самолікування алергічних та інших захворювань, оскільки АГЗ нового покоління без седативного ефекту широко доступні та мають вище співвідношення ризик/користь
AAO-HNSF (2015) [14]	Клініцисти повинні рекомендувати пероральні АГЗ нового покоління з меншою седативною дією для пацієнтів з АР і скаргами на чхання та свербіж
AAAAI/ACAAI (2020) [15]	При розгляді використання пероральних АГЗ для лікування АР рекомендовано не призначати АГЗ першого покоління, віддавати перевагу АГЗ нового покоління. Як початковий варіант лікування пацієнтів із сезонним АР клініцистам рекомендовано пропонувати ІНАГЗ
Консенсусна заява ICAR (2023) [16]	• Для лікування АР можна розглянути пероральні АГЗ нового покоління • ІНАГЗ можна використовувати як терапію першої або другої лінії для лікування АР • Поточні дані на підтримку АГЗ як додаткової терапії до ІНКЗ неоднозначні, оскільки декілька рандомізованих досліджень не виявили переваги порівняно з монотерапією ІНКЗ для лікування симптомів АР • Комбінацію ІНКЗ та ІНАГЗ можна використовувати як терапію другої лінії при лікуванні АР, якщо початкова монотерапія ІНКЗ або АГЗ не забезпечує адекватного контролю

Примітки: ІНАГЗ – інтраназальний АГЗ; ІНКЗ – інтраназальний кортикостероїд; AAAAI – Американська академія алергічної астми й імунології; AAO-HNSF – Американська академія отоларингології – хірургії голови та шиї; ACAA – Американський коледж алергічної астми й імунології; ARIA – Ініціатива «АР і його вплив на астму»; CSACI – Канадське товариство алергології та клінічної імунології; GA²LEN – Глобальна європейська мережа з питань алергії й астми; ICAR – Міжнародна консенсусна заява з алергії та ринології.

ТАБЛИЦЯ 3. Міжнародні настанови щодо застосування АГЗ для лікування кропив'янки [12]

Настанови	Рекомендації
Міжнародні рекомендації EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки (2021)	За • АГЗ нового покоління для лікування першої лінії при всіх типах кропив'янки • Підвищення дози АГЗ нового покоління до 4 разів у пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які не реагують на стандартні дози АГЗ, як лікування другої лінії перед розглядом інших методів лікування • Регулярний прийом АГЗ нового покоління для лікування пацієнтів із хронічною кропив'янкою • Додавання омалізумабу для лікування пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які не реагують на високі дози АГП нового покоління • Застосування циклоспорину для лікування пацієнтів із хронічною кропив'янкою, які не реагують на високі дози АГЗ нового покоління й омалізумабу Проти • Одночасне застосування різних АГЗ • Застосування при хронічній кропив'янці доз АГЗ, які перевищують 4-разові стандартні дози Не рекомендовано • Комбіноване застосування АГЗ (H₁ та H₂) за хронічної кропив'янки

Примітки: APAAACI – Азійсько-Тихоокеанська асоціація алергології, астми та клінічної імунології; EAACI – Європейська академія алергології та клінічної імунології; EuroGuiDerm – Європейський дерматологічний форум; GA²LEN – Глобальна європейська мережа з питань алергії й астми.

7 досліджень указують, що лікування високими дозами АГЗ нового покоління асоціюється зі значно вищою частотою відповіді порівняно зі стандартним дозуванням (відносний ризик 1,13; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-1,26; $p=0,02$), але вищою частотою сонливості (різниця ризиків 0,05; 95% ДІ 0,01-0,09; $p=0,02$). Істотної різниці щодо інших побічних ефектів між стандартним і високим дозуванням не виявлено [23].

У дітей, вагітних і жінок, які годують грудьми, застосовують аналогічні принципи лікування з урахуванням індивідуальних особливостей – дозування з поправкою на масу тіла й оцінка співвідношення користь/ризик [21]. Люди похилого віку можуть бути особливо сприйнятливими до седативної дії АГЗ за умови застосування високих доз або за наявності супутніх захворювань нирок, печінки чи серця [24, 25].

• Анафілаксія

Анафілаксія – це гостра системна, загрозлива для життя реакція на тригер із залученням ≥ 2 систем організму. За підрахунками, будь-яка людина має 2% ризик пережити епізод анафілаксії впродовж

Алергія?

ДІЄВИЙ ЗАСІБ ВІД АЛЕРГІЇ

L-ЦЕТ®

левоцетиризин

- Містить тільки активний ізомер – левоцетиризин^{1,4}
- 100% біодоступність^{1,4}
- Швидкий початок дії – через 12 хвилин (50% хворих), 30–60 хвилин (95% хворих)^{1,4}
- Тривалість дії – 24 години^{1–4}
- Сприятливий профіль безпеки^{2,3}

Таблетки: для дорослих та дітей від 6 років внутрішньо 5 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі¹

Сироп: діти 2–6 років по 2,5 мл 2 рази на добу; діти >6 років по 10 мл x 1 р/добу⁴

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД»
Тел.: (044) 495-82-88 www.kusum.ua

L-ЦЕТ таблетки, РП № UA/8612/01/01. **Склад**. 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить левоцетиризин дигідрохлорид 5 мг. **Лікарська форма**. Таблетки, вкрита оболонкою. **Фармакотерапевтична група**. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. **Показання**. Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Побічні реакції**. Сонливість, головний біль, порушення сну, збудження, посилене серцебиття, тахікардія, діурез, гіперчутливість, включно з анафілаксією та ангіоневротичним набряком, діарея, блювання, запор. **Категорія відпуску**. Без рецепта.

L-ЦЕТ сироп, РП № UA/8612/02/01. **Склад**. 5 мл сиропу містить левоцетиризин дигідрохлорид 2,5 мг. **Лікарська форма**. Сироп. **Фармакотерапевтична група**. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. **Показання**. Симптоматичне лікування алергічного риніту та кропив'янки. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Побічні реакції**. Сонливість, головний біль, порушення сну, збудження, посилене серцебиття, тахікардія, діурез, гіперчутливість, включно з анафілаксією та ангіоневротичним набряком, діарея, блювання, запор, міалгія. **Категорія відпуску**. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Дослідження, наведені нижче, проводилися щодо дієвості левоцетиризину.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ЦЕТ® таблетки, вкрита оболонкою, по 5 мг. РП № UA/8612/01/01.
2. Dubuske LM. Levocetirizine: The latest treatment option for allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. Allergy Asthma Proc. 2007 Dec;28(6):724-34. doi: 10.2500/aap.2007.28.3051. PMID: 18201439.
3. Walsh GM. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. Expert Opin Pharmacother. 2008 Apr;9(5):593-607. doi: 10.1517/14656566.9.5.593. PMID: 18345611.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ЦЕТ® сироп 2,5 мг/5 мл РП № UA/8612/02/01.

життя [26]. Найчастіше анафілаксія опосередкована IgE. Клінічні прояви включають гіпотензію, бронхоспазм, задишку, ангіоневротичний набряк і набряк через системну дію гістаміну. Терапією першої лінії є адреналін [27]. Додаткове лікування включає АГЗ, які здебільшого використовуються для терапії шкірних симптомів (свербіж, кропив'янка). Незважаючи на те що гістамін бере участь у патогенезі анафілаксії, АГЗ не полегшують загрозливих для життя симптомів, як-от гіпотензія та бронхоспазм. Дія АГЗ не настільки швидка, як дія адреналіну, тому цей клас препаратів не є засобом першої лінії в лікуванні анафілаксії [28]. Через відсутність явних переваг настанови 2020 року не рекомендують призначення АГЗ для запобігання двофазній анафілаксії (табл. 4) [27]. Хоча АГЗ не є ключовими засобами в лікуванні анафілаксії, їх можна використовувати для усунення вторинних симптомів, щоб забезпечити пацієнтам більший комфорт [12].

ТАБЛИЦЯ 4. Міжнародні настанови щодо застосування АГЗ для лікування анафілаксії

Настанови	Рекомендації
Анафілаксія – оновлення практичних параметрів (2020), систематичний огляд і аналіз GRADE (2020) [27]	За • Введення КС з АГЗ або без них для запобігання анафілаксії чи реакціям, пов'язаним з інфузією, якщо це вказано в протоколі хіміотерапії конкретного препарату • Призначення КС та/або АГЗ для запобігання анафілаксії в пацієнтів, які проходять імунотерапію алергії, спричиненої аероалергенами Проти • Призначення КС або АГЗ для запобігання двофазній анафілаксії • Регулярне введення КС та/або АГЗ для запобігання анафілаксії в пацієнтів із попередніми реакціями гіперчутливості на рентгеноконтрастну речовину за потреби повторного її введення

Примітки: GRADE – система оцінювання рекомендацій, оцінка, розвиток і аналіз.

• **Алергічна астма**

Алергічна астма – це запалення нижніх дихальних шляхів унаслідок впливу аероалергенів, яке вражає 60% хворих на астму. Основним патогенетичним механізмом цього стану є опосередкована тучними клітинами імунна відповідь із вивільненням гістаміну й інших медіаторів, що призводить до звуження бронхів із гіперсекреції слизу. Клінічними проявами алергічної астми є задишка, кашель, хрипи та дискомфорт у грудній клітці. Незважаючи на певну роль гістаміну, АГЗ зазвичай не фігурують в алгоритмі лікування алергічної астми [29]. Терапією першої лінії є інгаляційні кортикостероїди,

що забезпечують швидку бронходилатацію. Друга лінія включає β-агоністи тривалої дії й антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Настанови GINA (Глобальна ініціатива з астми) 2022 року не містять рекомендації щодо застосування АГЗ у схемі лікування астми [30]. Проте багато пацієнтів з астмою мають супутні хвороби (АР, алергічний кон'юнктивіт), здатні погіршувати якість життя та наслідки астми. У таких випадках призначення АГЗ можна розглядати у світлі рекомендацій щодо менеджменту вказаних станів [12].

АГЗ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

АГЗ нового покоління мають низку переваг над АГЗ першого покоління: вища ефективність, довша тривалість дії, відсутність побічних ефектів, зумовлених впливом на інші рецептори (рис. 3), й істотно менший седативний ефект, що особливо важливо для людей працездатного віку та дітей. Ідеєю створення АГЗ третього покоління було покращення профілів ефективності та безпеки наявних засобів другого покоління. До АГЗ третього покоління відносять дезлоратадин і фексофенадин, які є активними метаболітами лоратадину та терфенадину відповідно, а також левоцетиризин – препарат, синтезований після революційного відкриття хіральної ізомерії. Хірально ізомери (енантіомери) – це дзеркально симетричні форми, однакові за хімічним складом і послідовністю хімічних зв'язків, але з різною активністю. Усі рецептори та метаболічні системи людського організму пристосовані до лівообертальних молекул, а білки людини складаються з лівообертальних амінокислот. Отже, лікарські засоби, які складаються з лівообертальних ізомерів, є ефективнішими, що дає змогу досягти бажаного ефекту при застосуванні менших доз й істотно знижує ризик небажаних ефектів. Порівняння найуживаніших пероральних АГЗ нового покоління підсумовано в таблиці 5.

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ – АГЗ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ

Левоцетиризин – лівообертальний ізомер і активний R-енантіомер цетиризину [33]. Як відомо, цетиризин складається з рацемічної суміші двох енантіомерів – R- і S-цетиризину, які різняться за фармакологічною активністю, спорідненістю до H₁-рецепторів і константою дисоціації. Фармакологічна активність і вища спорідненість до H₁-рецепторів зумовлені саме R-енантіомером [34]. Отже, спорідненість левоцетиризину до H₁-рецепторів людини удвічі вища порівняно з цетиризином

ТАБЛИЦЯ 5. Найуживаніші пероральні АГЗ нового покоління [31, 32]

	Цетиризин 10 мг ¹	Левоцетири- зин 5 мг ¹	Лоратадин 10 мг ¹	Дезлората- дин 5 мг ¹	Фексофена- дин 180 мг ¹	Ебастин 20 мг ¹	Біластин 20 мг ¹
Фармакологічні особливості							
Селектив- ність до H ₁ -рецеп- торів	+	++	+	++	+	++	+++
Спорідне- ність до H _{2/3} -рецеп- торів	±	±	±	±	±	+	±
Метаболізм	±	+	+++	+++	±	+++	–
T _{max} (години)	1,0	0,9	1,0-1,5	3,0	1-3	2,6-4,0 ²	1,3
T _{1/2β} (години)	10,0	7-8	8,4	27,0	11-15	15-19 ²	14,5
Показання							
АР	+	+	+	+	+	+	+
Кропив'янка	+	+	+	+	+	+	+
Діти	6-12 років	≥2 роки (≥6 місяців)	≥2 роки	≥1 рік	≥3 роки	≥2 роки	дослідження тривають
Застереження							
Седативний потенціал ³	–	–	млявість/ сонливість	млявість/ сонливість	–	сонливість	млявість/ сонливість
Вагітність, лактація	обережно	обережно	–	–	–	–	дані обмежені
Протипока- зання	тяжка ниркова недостатність	тяжка ниркова недостатність	–	–	–	тяжка печін- кова недо- статність	–
Потреба корекції дози							
Ураження нирок	помірне- тяжке	помірне- тяжке	–	тяжке	–	обережно	–
Ураження печінки	–	–	тяжке	не вказано	–	легке- помірне	–
Похилий вік	–	–	–	не вказано	–	–	–
Клінічно значуща взаємодія							
З ліками	–	–	з інгібіторами CYP3A4, CYP2D6	–	з антацидами	обережно	–
З їжею	–	–	–	–	не вказано	–	+ вживати натще
З алкоголем	обережно	обережно	–	–	не вказано	–	–

Примітки: ¹ ліцензована добова доза для дорослих; ² метаболіту каребастину; ³ здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами; T_{max} – час до досягнення максимальної концентрації препарату (C_{max}) після перорального застосування; T_{1/2β} – період напіввиведення.

і приблизно в 30 разів вища порівняно з декстроретиризином [35]. Спорідненість левоцетиризину до H₁-рецепторів у 600 разів вища, ніж до інших рецепторів (H_{2/3}, холінергічних, мускаринових, серотонінових, адренорецепторів), що суттєво обмежує ймовірність небажаних ефектів (рис. 3) [34].

Висока потужність і специфічність левоцетиризину як зворотного агоніста H₁-рецепторів підтверджені на рівні як ендотеліальних клітин, так і фіброзних клітин гладкої мускулатури мікроциркуляторного русла [36, 37]. Антагонізм гістаміну на цих ділянках відповідає за пригнічення вазодилатації

та надмірної проникності судин. Дія левоцетиризину на шкіру зменшує набряк, а вплив на слизові оболонки дихальних шляхів знижує секрецію слизу. Вказані фармакологічні властивості пояснюють терапевтичну ефективність левоцетиризину при АР і кропив'янці [33].

Експресія H₁-рецепторів на поверхні Т-лімфоцитів, дендритних клітин і макрофагів у легенях індукуює експресію молекул адгезії та синтез прозапальних цитокінів і хемокінів [38]. Установлено, що левоцетиризин пригнічує синтез інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) макрофагами легень та індуковане гістаміном

утворення ІЛ-8 дендритними клітинами; блокує секрецію хемокинів і гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального фактора (GM-CSF) на кератиноцитах; знижує експресію молекул активації (CD134 й ICAM-1) і фактора транскрипції GATA-3, який бере участь у диференціації Th2-лімфоцитів [33]. Індуковане левоцетиризином пригнічення комплексу фактора транскрипції NF-κB зменшує утворення еотаксину клітинами ендотелію, пригнічує спричинену еотаксином транс-ендотеліальну міграцію еозинофілів, модулює вивільнення прозапальних цитокінів ІЛ-1β й ІЛ-7 з активованих ліпосахаридами еозинофілів, а також сприяє синтезу тканинних інгібіторів металопротеїнази-1, -4 та матричної металопротеїнази-9 [39, 40]. Указані протизапальні й антиалергічні властивості левоцетиризину не пов'язані з його впливом на H₁-рецептори та проявляються під час стандартного дозування 5 мг [41]. Інші АГЗ нового покоління продемонстрували такі ефекти лише *in vitro* в концентраціях, недосяжних *in vivo* [42]. Здатність левоцетиризину зменшувати відсоток клітин, які спричиняють запальне пошкодження тканин (еозинофіли, CD4⁺CD29⁺, CD4⁺CD212⁺ і CD4⁺CD54⁺), і збільшувати відсоток CD4⁺CD25⁺, які включають захисні імунорегуляторні клітини (Treg), свідчить про протизапальну дію *in vivo*, не пов'язану з безпосереднім пригніченням H₁-рецепторів [43].

У результаті досліджень левоцетиризину *in vitro* виникла інноваційна концепція про можливість позитивної взаємодії між протизапальними ефектами й антагонізмом H₁-рецепторів. Ця гіпотеза ґрунтується на спостереженні високої динамічності H₁-рецепторів: їхня експресія на клітинах швидко модулюється – збільшується або пригнічується. Певні цитокіни (фактор некрозу пухлин-α, ІЛ-8, ІЛ-13) або фактори росту (GM-CSF) посилюють експресію H₁-рецепторів на моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах [44, 45]. Шляхом пригнічення утворення згаданих вище цитокінів і факторів росту, а також рекрутування клітин, залучених до алергічного імунореактивного процесу, фармакологічне блокування H₁-рецепторів левоцетиризином може змінити патогенез і клінічну еволюцію алергічних захворювань [45].

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ В ЛІКУВАННІ АР

Метааналіз, що включав 140 853 пацієнтів з АР, які брали участь у 9 проспективних обсерваційних дослідженнях, порівнював 4 різні АГЗ – дезлоратадин, ебастин, фексофенадин і левоцетиризин. **Установлено, що монотерапія левоцетиризином виявилася значно ефективнішою щодо зниження**

загальної оцінки симптомів (p<0,001) і загальної оцінки назальних симптомів (p<0,05) порівняно з іншими АГЗ. На наступному етапі продемонстровано значний позитивний ефект левоцетиризину на клінічні симптоми в пацієнтів із тяжким АР (розмір ефекту -0,09) [46]. Інший метааналіз (1603 учасники, 7 подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень) порівнював ефективність левоцетиризину та лоратадину. **Левоцетиризин значно ефективніше покращував показник загальної оцінки симптомів:** величина ефекту порівняно з плацебо для левоцетиризину -0,59 (95% ДІ -0,89; -0,29), для лоратадину -0,21 (95% ДІ -0,31; -0,1), p<0,01 [47]. Отже, є достатньо доказів високої якості, котрі підтверджують ефективність левоцетиризину в лікуванні АР.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ В ЛІКУВАННІ КРОПИВ'ЯНКИ

Багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 4 тижні порівнювало ефективність левоцетиризину та біластину в 525 пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою. Обидва препарати суттєво покращили якість життя та продемонстрували практично однакові ефекти щодо зниження середнього показника загальної оцінки симптомів (інтенсивність свербіння, кількість і максимальний розмір пухирів) протягом 2 і 4 тижнів і значуще (p<0,001) перевищували відповідні показники в групі плацебо (рис. 4) [48]. Впливи левоцетиризину та біластину на кожен із симптомів, який оцінювали в цьому дослідженні, ілюструє рисунок 5 [48, 49].

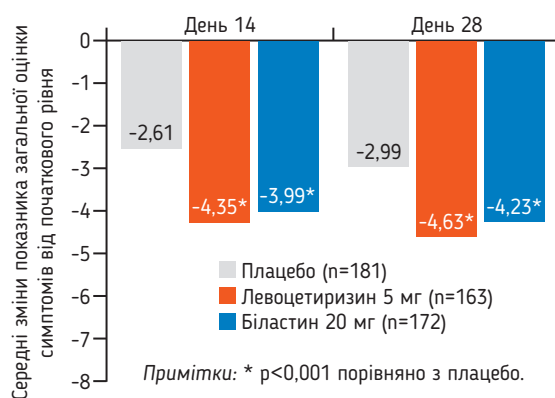


Рис. 4. Середнє зниження показника загальної оцінки симптомів через 2 та 4 тижні після застосування левоцетиризину, біластину або плацебо пацієнтами з хронічною спонтанною кропив'янкою [31, 48]

Нещодавній огляд указує, що левоцетиризин є одним із найефективніших АГЗ для лікування кропив'янки в дорослих і дітей [49]. Насамперед

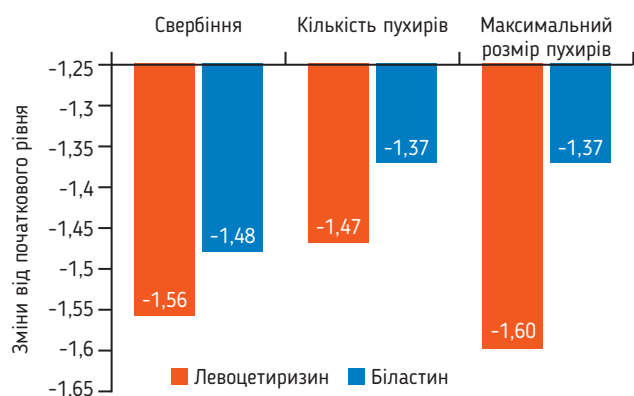


Рис. 5. Вплив левоцетиризину та біластину на окремі симптоми в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою [48, 49]

це зумовлено швидким початком дії та тривалістю ефекту впродовж 24 годин. Порівняння впливів левоцетиризину й іншого АГЗ третього покоління фексофенадину на індуковані гістаміном пухирі, набряк і свербіння в здорових добровольців указує на суттєво більший інгібіторний ефект ($p < 0,005$) і фармакокінетичні переваги левоцетиризину: швидший початок дії (30-90 хвилин проти 2 годин), досягнення максимального ефекту за коротший проміжок часу (3-4 години проти 3-6 годин) і вдвічі довша тривалість дії (принаймні 24 години проти ≈ 12 годин) [50]. В іншому дослідженні встановлено більшу ефективність левоцетиризину порівняно з АГЗ третього покоління дезлоратадином щодо впливу на симптоми хронічної ідіопатичної кропив'янки. Обидва препарати застосовувалися в дозах 5 мг 1 раз на добу. Лікування левоцетиризином значно ефективніше зменшувало свербіння вже протягом першого тижня лікування: середні показники вираженості свербіння становили 1,02 й 1,18 для левоцетиризину та дезлоратадину відповідно ($p < 0,001$). Результат спостерігався впродовж усього періоду лікування, що тривало 4 тижні ($p = 0,004$). Крім того, левоцетиризин зменшував тривалість свербіння, середній сумарний показник хронічної ідіопатичної кропив'янки та загальну задоволеність пацієнтів значущо більшою мірою, ніж дезлоратадин, як упродовж першого тижня ($p = 0,002$, $p = 0,005$, $p = 0,012$ відповідно), так і впродовж усього дослідження ($p = 0,009$, $p < 0,05$, $p = 0,021$ відповідно). Безпека та переносимість були подібними в обох групах [51]. **Левоцетиризин також продемонстрував кращу ефективність порівняно з лоратадином і рупатадином, які вважаються безпечними та ефективними неседативним АГЗ другого покоління [52, 53].**

Стосовно ефективності та безпеки 4-разового підвищення дози левоцетиризину до 20 мг на добу при рефрактерній хронічній спонтанній кропив'янці, то нещодавно проведений огляд указує

на ефективність у більшості випадків за відсутності будь-яких клінічно значущих побічних ефектів [32]. Безпеку для серця продемонстровано при 6-разовому підвищенні стандартної дози без появи аритмій або подовження інтервалу QT [54].

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ

Фармакокінетика левоцетиризину лінійно корелює з дозою, не залежить від часу та мало варіабельна для різних суб'єктів. За перорального прийому левоцетиризин швидко всмоктується; його зв'язування з білками плазми становить 95%, але обсяг розподілу низький (0,3 л/кг), що є суттєвою перевагою, яка детермінує ефективність і безпеку. Це пероральний АГЗ нового покоління з однією з найшвидших дій (табл. 5). Після всмоктування та розподілу левоцетиризин переважно концентрується на H_1 -рецепторах клітинних мембран, а не всередині клітини [55]. **Через обмежений метаболізм (<14%) фармакокінетика препарату практично не змінюється при супутньому застосуванні інших лікарських засобів. Левоцетиризин не пригнічує метаболізм печінкових ізоферментів і не взаємодіє з еритроміцином, азитроміцином, кетоконазолом, псевдоефедрин, теофіліном і циметидином [56].** Виводиться левоцетиризин переважно із сечею шляхом клубочкової фільтрації й активної канальцевої секреції; тому в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю рекомендовано подовжити час між дозами [33]. Протипоказань до призначення препарату небагато: індивідуальна непереносимість і термінальна стадія ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/мл) або гемодіаліз [56].

Клінічні дослідження не виявили негативного впливу левоцетиризину на пильність, реакційні здібності або здатність керувати транспортними засобами після застосування однієї або кількох рекомендованих доз 5 мг на добу. Вивчення впливу левоцетиризину в дозі 5 мг і дифенгідраміну в дозі 50 мг на пам'ять, психомоторні здібності та настрої у 48 здорових добровольців (чоловіки/жінки 1:1) продемонструвало, що разова доза чи повторні дози левоцетиризину не впливали на пам'ять, увагу й моторику, тоді як димедрол спричиняв значне зниження уваги та моторики вже після першої дози [57]. Оцінка впливу на навички водіння в тій самій когорті не показала статистично значущих змін у групі, яка отримувала левоцетиризин, порівняно з плацебо, на відміну від групи, яка отримувала дифенгідрамін [58]. Відсутність седативного ефекту підтверджено двома іншими подвійно сліпими плацебо-контрольованими клінічними дослідженнями,

які оцінювали вплив на когнітивні та психомоторні функції в групах лікування левоцетиризином або АГЗ першого покоління (прометазин, дифенгідрамін) і нового покоління (цетиризин і лоратадин) [59, 60]. Потенційні седативні ефекти левоцетиризину оцінювалися в нещодавньому метааналізі 48 досліджень, які загалом включали 18 014 учасників. Седативний ефект левоцетиризину був дещо вищим порівняно з плацебо (відносний ризик 1,67; 95% ДІ 1,17-2,38), але значно меншим, ніж у АГЗ першого покоління (середня різниця зміни часу реакції 250,76 секунди; 95% ДІ 162,98-338,53). Суттєвої різниці між седативними ефектами левоцетиризину й інших АГЗ нового покоління не виявлено [61].

Під час плацебо-контрольованого дослідження 6-тижневе лікування левоцетиризином у дозі 5 мг на день не призвело до появи значущих побічних ефектів. У групах левоцетиризину та плацебо повідомлення про принаймні одну побічну реакцію зафіксовано в практично однакової частки пацієнтів – 60,0 та 68,1% відповідно; випадків подовження інтервалу QT не було [62]. Відсутність кардіотоксичності або здатності подовжувати інтервали QT/QTc підтверджено в дослідженні за участю 52 здорових добровольців, яким проводили динамічний моніторинг електрокардіограми впродовж 24 годин після прийому левоцетиризину в дозах 5 і 30 мг [63]. Дослідження за участю 17 638 осіб підтвердило добру переносимість левоцетиризину з частотою легких-помірних побічних реакцій 1,6%; серед побічних реакцій були втома, головний біль, шлунково-кишкові розлади, запаморочення та сухість у роті [64].

Левоцетиризин – один із найширше досліджених H₁-антигістамінних препаратів щодо фармакологічних властивостей, безпеки й ефективності в дітей віком від 2 до 12 років. Це єдиний АГЗ, який не має клінічно значущих негативних впливів на результати рутинних лабораторних тестів, фізичний і психомоторний розвиток упродовж тривалого періоду застосування (18 місяців)

у дітей віком від 1 до 3 років, схильних до алергічних захворювань. Наявні дані свідчать про те, що левоцетиризин підходить для лікування АР і хронічної індукованої кропив'янки в дітей віком від 6 місяців до 12 років [65].

ВИСНОВКИ

1. АГЗ нового покоління рекомендовані як терапія першої лінії для пацієнтів з АР і кропив'янкою. Їх призначення при анафілаксії й алергічній астмі можна розглядати лише як допоміжну терапію для полегшення симптомів.
2. Левоцетиризин, R-енантіомер цетиризину, має низку позитивних характеристик: швидкий початок дії, високу біодоступність, значну спорідненість до H₁-рецепторів, обмежений розподіл, мінімальний метаболізм у печінці, відсутність взаємодії з іншими ліками та сприятливий профіль безпеки. Ефективність левоцетиризину в лікуванні АР і кропив'янки підтверджено якісними рандомізованими клінічними дослідженнями в дорослих і дітей. Окрім впливу на негайні прояви алергії, левоцетиризин успішно використовується для довгострокової терапії. У клінічно значущих концентраціях препарат демонструє протизапальну дію.

Серед препаратів левоцетиризину, які представлені на фармацевтичному ринку України, на особливу увагу заслуговує препарат L-Цет® виробництва компанії «Кусум Хелтхкер», який випускається у формі таблеток, що містять 5 мг левоцетиризину, та сиропу виробництва компанії ТОВ «Кусум Фарм», що містить 2,5 мг левоцетиризину на 5 мл. Такі форми випуску дають змогу застосовувати препарат для лікування дорослих і дітей. Виробництво L-Цет® відповідає світовим стандартам. Окрім цього, це один із найдоступніших препаратів левоцетиризину в Україні, що часто визначає прихильність пацієнтів до лікування.

Література

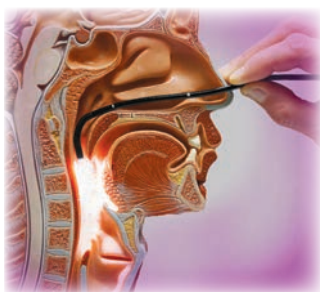
1. Hill S.J., Baker J.G. Histaminergic system. In: Offermanns S., Rosenthal W. (eds). *Encyclopedia of molecular pharmacology*. Springer, 2008. Berlin, Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-38918-7_74.
2. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1873. doi: 10.3389/fimmu.2018.01873.
3. Leurs R., Church M.K., Taglialetola M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32 (4): 489-98. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
4. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (6): 1139-1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
5. Olasińska-Wisniewska A., Olasiński J., Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2014; 31 (3): 182-6. doi: 10.5114/pdia.2014.43191.
6. Church M.K. Allergy, histamine and antihistamines. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 241: 321-331. doi: 10.1007/164_2016_85.
7. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (2): 108-352. doi: 10.1002/alr.22073.
8. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W., Sussman G.L. CSACI position statement: newer generation H₁-antihistamines are safer than first-generation H₁-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 61. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9.
9. Keith P.K., Desrosiers M., Laister T., Schellenberg R.R., Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2012; 8 (1): 7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7.
10. Ng A.E., Boersma P. Diagnosed allergic conditions in adults: United States, 2021. *NCHS Data Brief*. 2023; 460: 1-8.
11. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl. 86: 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
12. Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412-420. doi: 10.1016/j.anai.2023.07.019.

13. Zuberbier T., Bachert C., Bousquet P.J., et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010; 65 (12): 1525-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x.
14. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al.; Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 152 (1 Suppl.): S1-43. doi: 10.1177/019459814561600.
15. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol DJ., et al.; Joint Task Force on Practice Parameters; Dinakar C., Ellis A.K., Golden D.B.K.; Workgroup Contributors. Rhinitis 2020: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (4): 721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.
16. Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – 2023. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13 (4): 293-859. doi: 10.1002/alr.23090.
17. Leonardi A., Bogacka E., Fauquert J.L., et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012; 67 (11): 1327-37. doi: 10.1111/all.12009.
18. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 466-76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
19. Bielory L., Lien K.W., Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005; 65 (2): 215-28. doi: 10.2165/00003495-200565020-00004.
20. Abelson M.B., McLaughlin J.T., Gomes P.J. Antihistamines in ocular allergy: are they all created equal? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (3): 205-11. doi: 10.1007/s11882-011-0188-5.
21. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77 (3): 734-766. doi: 10.1111/all.15090.
22. van den Elzen M.T., van Os-Medendorp H., van den Brink L., et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin. Transl. Allergy*. 2017; 7: 4. doi: 10.1186/s13601-017-0141-3.
23. Xiao X., Xue P., Shi Y., et al. The efficacy and safety of high-dose non-sedating antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2023; 24 (1): 23. doi: 10.1186/s40360-023-00665-y.
24. Ventura M.T., Cassano N., Romita P., et al. Management of chronic spontaneous urticaria in the elderly. *Drugs Aging*. 2015; 32 (4): 271-82. doi: 10.1007/s40266-015-0249-x.
25. Kolkhir P., Giménez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Urticaria. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022; 8 (1): 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z.
26. Chinn D.J., Sheikh A. Epidemiology of anaphylaxis. In: Pawankar R., Holgate S.T., Rosenwasser L.J. (eds). *Allergy frontiers: epigenetics, allergens and risk factors*. Allergy Frontiers. 2009. Vol. 1. Springer, Tokyo. doi: 10.1007/978-4-431-72802-3_8.
27. Shaker M.S., Wallace D.V., Golden D.B.K., et al.; Joint Task Force on Practice Parameters Reviewers. Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (4): 1082-1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017.
28. Fineman S.M. Optimal treatment of anaphylaxis: antihistamines versus epinephrine. *Postgrad. Med.* 2014; 126 (4): 73-81. doi: 10.3810/pgm.2014.07.2785.
29. Yamauchi K., Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (7): 1733. doi: 10.3390/ijms20071733.
30. Levy M.L., Bacharier L.B., Bateman E., et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023; 33 (1): 7. doi: 10.1038/s41533-023-00330-1.
31. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepagano N., Tantilipikorn P., Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016; 12: 585-97. doi: 10.2147/TCRM.S105189.
32. Podder I., Dhabal A., Chakraborty S.S. Efficacy and safety of up-dosed second-generation antihistamines in uncontrolled chronic spontaneous urticaria: a review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (3): 44-50.
33. Nettis E., Calogiuri G.F., Di Leo E., et al. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J. Asthma Allergy*. 2008; 2: 17-23. doi: 10.2147/jaa.s3022.
34. Gillard M., Van der Perren C., Moguilevsky N., et al. Major role for the carboxylic function of cetirizine and levocetirizine in their binding characteristics to human H₁-histamine-receptors. *Inflamm. Res.* 2002; 51 Suppl. 1: S79-80. doi: 10.1007/pl00022458.
35. Tillement J.P., Testa B., Brée F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H₁-receptor antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 66 (7): 1123-6. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00558-6.
36. Simons F.E. Advances in H₁-antihistamines. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (21): 2203-17. doi: 10.1056/NEJMra033121.
37. Gillard M., Chatelain P. Changes in pH differently affect the binding properties of histamine H₁ receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 530 (3): 205-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.051.
38. Triggiani M., Gentile M., Secondo A., et al. Histamine induces exocytosis and IL-6 production from human lung macrophages through interaction with H₁ receptors. *J. Immunol.* 2001; 166 (6): 4083-91. doi: 10.4049/jimmunol.166.6.4083.
39. Thomson L., Blaylock M.G., Sexton D.W., et al. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32 (8): 1187-92. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01444.x.
40. Hasala H., Janka-Junttila M., Moilanen E., Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (5): 582-91. doi: 10.2500/aap.2007.28.3045.
41. Benedetti M.S., Plisnier M., Kaise J., et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [¹⁴C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57 (8): 571-82. doi: 10.1007/s002280100364.
42. Marshall G.D. Jr. Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic antiallergic agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (5 Suppl.): S303-9. doi: 10.1067/mai.2000.110165.
43. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 108 (2): 149-56. doi: 10.1254/jphs.08037fp.
44. Wang K.Y., Arima N., Higuchi S., Shimajiri S., Tanimoto A., Murata Y., Hamada T., Sasaguri Y. Switch of histamine receptor expression from H₂ to H₁ during differentiation of monocytes into macrophages. *FEBS Lett.* 2000; 473 (3): 345-8. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01560-x.
45. Triggiani M., Petraroli A., Loffredo S., et al. Differentiation of monocytes into macrophages induces the upregulation of histamine H₁ receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (2): 472-81. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.027.
46. Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis – an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol. Int.* 2013; 62 (2): 215-22. doi: 10.2332/allergolint.12-0A-0486.
47. Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis – a meta-analysis. *Allergol. Int.* 201; 60 (4): 541-6. doi: 10.2332/allergolint.10-0A-0300.
48. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010; 65 (4): 516-28. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02217.x.
49. Prasad G., Thomas J., Mohan M., Murugan S., Sampath V., Buddhadeo S., Kulkarni U. Levocetirizine – one of the most effective antihistamines in urticaria. *Int. J. Sci. Stud.* 2021; 9 (2): 16-21.
50. Schoepke N., Church M.K., Maurer M. The inhibition by levocetirizine and fexofenadine of the histamine-induced wheal and flare response in healthy Caucasian and Japanese volunteers. *Acta Derm. Venereol.* 2013 May; 93 (3): 286-93. doi: 10.2340/00015555-1490.
51. Potter J.C., Kopp A., Maurer M., Guillet G., Jian A.M., Hauptmann P., Finlay A.Y. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy*. 2009 Apr; 64 (4): 596-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x.
52. Anuradha P., Maiti R., Jyothirmai J., Mujeebuddin O., Anuradha M. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *Indian J. Pharmacol.* 2010 Feb; 42 (1): 12-6. doi: 10.4103/0253-7613.62399.
53. Johnson M., Kwatra G., Badyal D.K., Thomas E.A. Levocetirizine and rupatadine in chronic idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54 (10): 1199-204. doi: 10.1111/ijd.12733.
54. Cataldi M., Maurer M., Tagliatalata M., Church M.K. Cardiac safety of second-generation H₁-antihistamines when up-dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin. Exp. Allergy*. 2019; 49 (12): 1615-1623. doi: 10.1111/cea.13500.
55. Tillement J.P. A low distribution volume as a determinant of efficacy and safety for histamine (H₁) antagonists. *Allergy*. 1995; 50 (24 Suppl.): 12-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb04258.x.
56. Levocetirizine Prescribing Information Medically reviewed by Drugs.com. Last updated on Oct 3, 2023. Available at: <https://www.drugs.com/pro/levocetirizine.html>.
57. Verster J.C., Volkerts E.R., van Oosterwijck A.W., Aarab M., Bijltes S.I., De Weert A.M., Eijken E.J., Verbaten M.N. Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance, and mood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (3): 623-7. doi: 10.1067/mai.2003.63.
58. Verster J.C., de Weert A.M., Bijltes S.I., et al. Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sopharmacology (Berl.)*. 2003; 169 (1): 84-90. doi: 10.1007/s00213-003-1462-6.
59. Hindmarch I., Johnson S., Meadows R., et al. The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17 (4): 241-55. doi: 10.1185/0300799019117011.
60. Gandon J.M., Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 54 (1): 51-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01611.x.
61. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawitayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative effects of levocetirizine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Drugs*. 2017; 77 (2): 175-186. doi: 10.1007/s40265-016-0682-0.
62. Potter P.C.; Study Group. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy*. 2003; 58 (9): 893-9. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00171.x.
63. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M., et al. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63 (11): 1011-7. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5.
64. Klimek L., Hundorf I. Levocetirizine in allergic diseases: an open multicentre practice study of efficacy and tolerability. *Allergologie*. 2002; 25: S1-S7.
65. Pampura A.N., Papadopoulos N.G., Spicák V., Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155 (4): 367-78. doi: 10.1159/000321181.

Юлія Валеріївна ДЄЄВА, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)



ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ Й ОПТИМІЗАЦІЯ ЕНДОНАЗАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСИТІ З НАЗАЛЬНИМИ ПОЛІПАМИ



Ендоскопічна ринохірургія з кожним роком дедалі частіше використовується як метод лікування багатьох хронічних захворювань ЛОР-органів, що зумовлено більшою доступністю для лікарів методик, техніки й інструментарію [1].

Зважаючи на особливість оптичних пристроїв, які використовуються під час хірургічного ендоскопічного втручання, та досить малий розмір операційного поля (носова порожнина), інтраопераційні кровотечі, навіть незначні, впливають на якість і тривалість самого втручання [2]. Крім того, дифузна кровотеча, котра не піддається корекції, створює умови для можливих інтраопераційних ускладнень: ураження орбіти, назальної ліквореї, профузної кровотечі тощо [3].

Нині згідно з ICAR-RS (2021) для зменшення інтраопераційної дифузної кровотечі при функціональній ендоскопічній синус-хірургії (FESS) рекомендовано застосовувати в передопераційній підготовці (за 5-7 днів) пероральні та топічні кортикостероїди. Завдяки їхнім протизапальним та імуносупресивним властивостям, включаючи зниження продукції цитокінів і проліферацію лімфоцитів, інгібування міграції нейтрофілів і зменшення презентації антигенів макрофагами, зменшуються набряк тканин і кровотеча під час операції [4]. Однак у багатьох учених досі залишаються питання щодо дози та тривалості прийому пероральних стероїдів у передопераційній підготовці, що зумовлено їхніми можливими побічними ефектами: гіперглікемією, розвитком катаракти, остеопорозом, безсонням і порушенням настрою, які можуть виникати й за коротких курсів прийому препаратів [5].

Відповідно до даних, наведених у статті De Gussem і співавт., застосування засобів із N-ацетилцистеїном зменшувало частоту та тривалість носових кровотеч

у пацієнтів із синдромом Ослера – Рандю. Крім того, в статті описано, що під час кровотеч у тканинах з'являються вільні радикали O_2 , наслідками чого є рефлекторна вазодилатація та формування хибного кола патогенезу. Тому використання медичного засобу з N-ацетилцистеїном, який знижує окисний стрес у тканинах, у передопераційній підготовці потенційно може бути обґрунтованим методом профілактики інтраопераційних кровотеч [6].

Одночасно зі зростанням кількості оперативних втручань дедалі більше актуалізуються проблеми, що пов'язані з реабілітацією в післяопераційному періоді. Насамперед це порушення регенерації та трофіки слизової оболонки носа, які спричиняє недосить ефективний туалет порожнини носа. Отже, наявність великої кількості кірок у носових ходах суттєво порушує трофіку пошкодженої слизової оболонки, що, своєю чергою, призводить до неадекватного загоєння тканин із можливим утворенням синехій або розвитком атрофічних процесів слизової оболонки носа. Оптимізація підходів

до туалету порожнини носа допоможе запобігти розвитку післяопераційних ускладнень як у ранньому, так і в пізньому періоді.

■ Мета

Визначити вплив N-ацетилцистеїновмісного спрею для іригаційно-елімінаційної терапії носової порожнини в пацієнтів із хронічним риносинуситом із назальним поліпозом (ХРСіЗНП) після FESS.

■ Матеріали та методи

Об'єктом дослідження є ХРСіЗНП, суб'єктом – пацієнти, які погодилися на участь у дослідженні та були госпіталізовані для проведення FESS на базі кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в період із вересня 2023 року по лютий 2024 року.

Критерії включення:

- вік 18-60 років;
- пацієнти з показаннями до оперативного втручання в порожнині носа з хронічним поліпозним риносинуситом;
- письмова інформована згода.

Критерії виключення:

- наявність медикаментозного вазомоторного риніту (прийом топічних деконгестантів);
- наявність системних захворювань крові;
- вагітність;
- прийом системних кортикостероїдів та/або антибактеріальних засобів за останні 4 тижні до першого візиту;
- тяжкі соматичні чи психічні (в тому числі алкоголізм і наркоманія) захворювання;
- нездатність дотримуватися рекомендацій лікаря.

Усього в дослідженні взяли участь 68 пацієнтів, які були контрольовано розподілені на 2 групи – основну та контрольну. Один хворий вибув із дослідження, тому до основної групи увійшли 33 пацієнти, до контрольної – 34, а кінцева вибірка становила 67 осіб.

■ Протокол лікування

Усі пацієнти проходили типову передопераційну підготовку, яка включала: проведення ендоскопії носової порожнини з підрахунком загального бала за Ланд – Кеннеді [7], комп'ютерну томографію приносових пазух (КТ ПНП) з підрахунком загального бала за Ланд – Маккей [8], передопераційний пакет аналізів (загальний аналіз крові розгорнутий, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції – ВІЛ, гепатит С та В, сифіліс), коагулограму, електрокардіографію, рентгенографію легень (або флюорографію)

та додатково визначення С-реактивного білка (СРБ). Усі пацієнти в передопераційному періоді отримували типове консервативне лікування ХРС: топічний мометазону фуруат і сольовий розчин для очищення носової порожнини. Крім передопераційних досліджень і типового лікування, основна група замість звичайного ізотонічного сольового розчину за 7 днів до хірургічного втручання приймала Флу-Ацил Рино по 2 інспірації в кожную ніздрю 3 рази на добу.

За відсутності протипоказань до хірургічного втручання всім пацієнтам проводилася FESS, яка полягала у видаленні поліпозної тканини з допомогою ендоскопа й додаткових інструментів (у тому числі мікродібрідера) в порожнині носа та приносових пазухах. Видалені матеріали обов'язково направлялися на патогістологічне дослідження. Варто зауважити, що за 30 хвилин до операції всім пацієнтам вводився антибіотик із профілактичною метою. Під час хірургічного втручання проводився моніторинг температури тіла пацієнта. Усім хворим після закінчення FESS установлювалися передні назальні латексні або губчасті неабсорбовальні тампони (наприклад, Merocel).

Щодо післяопераційного періоду, то до нього належало видалення назальних тампонів через 12-24 години після хірургічного втручання, введення системних нестероїдних протизапальних засобів із метою зниження больового синдрому. Через 24 години після видалення назальних тампонів пацієнтам контрольної групи призначалася іригаційна терапія ізотонічним сольовим розчином, а хворим основної групи – Флу-Ацил Рино на 10 днів. Також пацієнтам обох груп на 4-й день після операції призначався мометазону фуруат на 1 місяць.

■ Індекси спостереження

Динамічні показники

- СРБ: аналіз проводився перед хірургічним втручанням і через 48 годин після FESS.
- 5-бальна візуально-аналогова шкала (ВАШ) больового синдрому (риноалгія або цефалгія): біль оцінювався після FESS через 6, 12 і 24 години.
- Шкала Ланд – Кеннеді: визначався загальний бал шкали з обох боків.

Передопераційна фаза

- Шкала Ланд – Маккей: визначався загальний бал шкали (з обох боків у сумі до 24).
- Шкала Ланд – Кеннеді: визначався загальний бал шкали з обох боків.
- Опитувальник Self-Rating Anxiety Scale (SAS) [9]: використовувався з метою оцінки передопераційного психологічного статусу пацієнтів, включає 20 запитань з оцінкою 1-4 бали за кожне.

Нормативні значення перебувають у діапазоні 20-44 бали.

Інтраопераційна фаза

- Тривалість FESS: визначалася від моменту введення пацієнта в анестезію до екстубації в годинах.
- Крововтрата: об'єм крововтрати визначався за об'ємом наповнення аспіраційної колби (при цьому промивання носової порожнини та навколоносових пазух інтраопераційно не виконувалося).

Післяопераційна фаза

- Опитувальник Kolcaba Comfort Scale Questionnaire (GCQ) [10]: 48 запитань для визначення рівня комфорту пацієнтів, використовувався через 24 години після видалення назальних тампонів.
 - Опитувальник Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS) [11]: адаптований опитувальник якості сну.
- Частота ускладнень і тривалість перебування в стаціонарі*
- Нудота та блювання.
 - Кровотеча.
 - Зомління.
 - Стаціонарне лікування.

Статистична обробка

Для базового статистичного аналізу необроблених даних і формування бази даних використовувалося програмне забезпечення Microsoft Office 365 Excel. Отримані значення були виражені середніми показниками зі стандартними відхиленнями або кількістю (n). Для обробки й аналізу сформованої бази даних використовувалося програмне забезпечення IBM-SPSS v. 22 (SPSS Inc., США). Відмінності між групами було оцінено за допомогою параметричного t-критерію для незалежних вибірок, в інших випадках застосовувався z-тест для непараметричних даних. Категоріальні дані (наприклад, частота післяопераційних ускладнень) були оцінені

з допомогою Хі-квадрата. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Біоетика

Роботу було виконано відповідно до етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкська декларація), стандартів GCP у межах НДР «Інноваційні підходи до діагностики й лікування гострої та хронічної патології вуха, верхніх дихальних шляхів і суміжних ділянок», № держреєстрації: 0123U1000921.

Досліджуваний препарат

Назва: Флу-Ацил Рино. Склад: 1 флакон 30 мл містить: активні речовини: N-ацетилцистеїн 1,8 г, натрію хлорид 0,9 г; допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію едетат, вода очищена. Рекомендоване дозування: по 2 впорскування в кожную половину носа 3 рази на добу впродовж 10 днів.

■ Результати

Усього в дослідженні взяли участь 67 пацієнтів. Розподіл за статтю показав, що переважну більшість вибірки становили чоловіки – 49 осіб. Жінки становили близько 27% вибірки. Щодо вікових характеристик, то середній вік основної групи дорівнював 43,2 року, а контрольної групи – 39,4, що з огляду на розмах даних і статистичну обробку є подібним ($p > 0,05$). Рівномірність розподілу також продемонстровано за даними КТ ПНП та ендоскопії. Зокрема, передопераційно середній бал за шкалою Ланд – Маккей для основної групи становив $17,4 \pm 2,7$, а для групи контролю – $16,1 \pm 3,3$. За бальною оцінкою Ланд – Кеннеді основна група показала в середньому $9,3 \pm 1,4$, а контрольна група – $9,01 \pm 1,2$. При порівнянні даних КТ ПНП та ендоскопії між групами статистично достовірна різниця не наставала ($p > 0,05$). Досить цікаві результати виявилися при оцінці психологічного статусу пацієнтів перед хірургічним втручанням. За даними опитувальника SAS, основна група продемонструвала вищий рівень тривоги порівняно з контрольною:

ТАБЛИЦЯ 1. Характеристика груп до хірургічного втручання

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=34	Статистика, t-тест	Значення P
Чоловіки/жінки	23/10	26/8	–	–
Вік (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	$43,2 \pm 6,1$	$39,4 \pm 7,6$	0,638	0,521
Бал за Ланд – Маккей (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	$17,4 \pm 2,7$	$16,1 \pm 3,3$	0,508	0,483
Бал за Ланд – Кеннеді (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	$9,3 \pm 1,4$	$9,01 \pm 1,2$	0,968	0,614
Опитувальник SAS (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	$40,8 \pm 7,7$	$34,9 \pm 8,5$	0,417	0,108

Примітка. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇН

ГІПЕРТОНІЧНИЙ

РОЗЧИН NaCl

ФЛУ-АЦИЛ

РИНО

ПОДВІЙНИЙ УДАР ПО ГУСТОМУ НАЗАЛЬНОМУ СЛИЗУ!



РОЗРІДЖУЮЧА ДІЯ¹

Розріджує і виводить
густий назальний слиз



ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ^{1,2}

Зменшує гіперсекрецію
слизу, набряк та запалення



АНТИМІКРОБНА ДІЯ^{1,3}

Перешкоджає утворенню
і руйнує біоплівки

ВИГОТОВЛЕНО В ІТАЛІЇ¹



1. Інструкція із застосування медичного виробу спреї назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино». Номер звіту ДСЕС №12.2-18-3/17171 від 05.08.2019 р. 2. Wong K.K., Lee Sh. W. H., Kua K. P. N-Acetylcysteine as Adjuvant Therapy for COVID-19 – A Perspective on the Current State of the Evidence, Journal of Inflammation Research, 2021. 3. Blasi F., Page C., et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections, Respiratory Medicine 117, 2016.

Спрей назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино». Медичний виріб. Висновок ДСЕС № 602-123-20-3/4650 **Склад:** діючі речовини: N-ацетилцистеїн 1,8 г (г), натрію хлорид 0,9 г (г); допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію едетат, вода очищена. Без синтетичних консервантів. **Виробник:** Велнес Індустріес С.р.л., Віа Гіангіакомо Мора, 11А, 20123, Мілан, Італія / Wellness Industries S.r.l., Via Giangiacomo Mora, 11A, 20123, Milano, Italy. **Показання до застосування:** спреї назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино» муколітичний та протинабряковий засіб, що сприяє розрідженню та механічному видаленню застійних слизових та/або слизова-гнійних виділень в носовій порожнині (при гострому та хронічному риніті, корках слизової, вазомоторному риніті) та в придаткових пазухах носу (при гострому та хронічному синуситі), полегшенню симптомів та перебігу гострого, підгострого та хронічного запалення верхніх дихальних шляхів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів засобу, дитячий вік до 3 років, період вагітності та лактації. **Особливі заходи безпеки:** висока концентрація солі в розчині може викликати природне відчуття печіння після застосування спрею. Цей ефект зникає протягом декількох хвилин. При застосуванні може відчуватися запах сірки, що ніяким чином не впливає на безпеку та якість засобу. Необхідно промивати аплікатор після кожного застосування. Рекоменується ретельно закривати ковпачок після використання засобу. Не використовуйте в разі індивідуальної гіперчутливості до будь-якого з компонентів засобу. Тривале застосування засобу може призвести до ефекту сенсibiliзації; в такому випадку необхідно припинити застосування та проконсультуватися з лікарем. Не застосовувати засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не використовувати при пошкодженні упаковки. Не ковтати. Уникати потрапляння в очі. Використання одного і того ж флакона декількома суб'єктами може сприяти передачі інфекції. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Протипоказане застосування в період вагітності та лактації. **Спосіб застосування засобу.** Див. інструкцію. **Термін придатності.** 2 роки від дати виготовлення. Після першого відкриття використати протягом 2 місяців.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціальних - зованих медичних журналах (видаваннях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування медичного виробу спреї назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино» інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції. Перед застосуванням медичного виробу спреї назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино», згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції. ©2023 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії або медичних виробів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть phv@pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: листопад 2023. Матеріал придатний до: 30.11.2025

PRO PHARMA

40,8±7,7 проти 34,9±8,5 балів відповідно. Проте статистично достовірна різниця не наставала ($p>0,05$). Ці дані продемонстровано в таблиці 1.

Згідно з інтраопераційними даними було виявлено, що об'єм крововтрати та тривалість хірургічного втручання були нижчими в основній групі. Потенційно від інтраопераційної кровотечі може залежати тривалість FESS. При цьому об'єм крововтрати в основній групі становив 123±22,4 мл, а в контрольній групі – 178±20,6, що на 50 мл більше. Хоча крововтрата в обох групах не є значною, в умовах обмеженого розміру операційного поля та використання ендоскопа це може завдавати певних незручностей для хірурга, що, своєю чергою, збільшує тривалість операції. Така ситуація виникла в нашому випадку. Тому медіана тривалості FESS для основної групи становить 1,1 години порівняно з 1,6 години в групі контролю. В обох випадках щодо об'єму кровотечі та тривалості FESS наступала достовірна різниця між групами ($p<0,05$). Результати інтраопераційних показників наведено в таблиці 2.

Дані щодо комфорту, якості життя та якості сну пацієнтів було оцінено через 24 години після видалення тампонів, тобто через 48 годин після FESS. До видалення тампонів оцінювання за цими шкалами вважаємо недоцільним, зважаючи на високий ступінь дискомфорту, спричинений назальними тампонами. За даними шкали комфорту GCQ, упродовж перебування в стаціонарі контрольна група відзначала більше порушень щодо якості життя та комфорту, ніж основна група: 86,3±13,7 проти 62,2±14,9 відповідно. Як і щодо інтраопераційних даних, це явище може бути взаємопов'язане з іншими даними, а саме з якістю сну. Дані шкали MOS-SS показали, що якість сну була достовірно вища в основній групі та становила 46,1±3,2 бала порівняно з 21,7±4,5 балами групи контролю, що більш

ніж удвічі менше. Різниця між групами була однаково достовірною за даними обох опитувальників – GCQ та MOS-SS ($p<0,05$). Дані анкет наведено в таблиці 3.

При цьому післяопераційна (на 3-й і 5-й дні) ендоскопічна картина динаміки змін слизової оболонки носа та навколоносових пазух демонструвала кращі результати саме в основній групі (рис. 1). Для оцінки післяопераційних змін під час ендоскопії носа використовувалася модифікована післяопераційна шкала Ланд – Кеннеді. Отже, на 3-й день в основній групі середній загальний бал був 14,3±3,6, а в контрольній групі – 18,1±2,9. На 5-й день результати ендоскопії були 10,7±1,9 та 15,5±2,1 для основної та контрольної груп відповідно ($p<0,05$). При порівнянні даних у кожен день ендоскопічного обстеження було виявлено статистично достовірну різницю між групами, тобто критерії післяопераційної шкали Ланд – Кеннеді в основній групі, яка приймала Флу-Ацил Рино, були достовірно нижчі, ніж у контрольній групі. Це може свідчити про швидше відновлення слизової оболонки в основній групі, що також може впливати на отримані результати післяопераційних анкетувань щодо комфорту та якості сну пацієнтів.

Больовий синдром за 5-бальною ВАШ оцінювали через 6, 12 і 24 години після хірургічного втручання. Результати ВАШ демонструють, що попри достатню аналгезію в післяопераційному періоді пацієнти обох груп скаржилися на головний біль або розпиральний біль у носі. Впродовж регламентованих періодів оцінки болю пацієнти показували близькі між собою результати, що підтверджено статистичними розрахунками ($p>0,05$). Проте основна група мала дещо нижчі показники болю під час кожного контрольного визначення, що може бути пов'язане з різними чинниками: обсягом хірургічного

ТАБЛИЦЯ 2. Інтраопераційні показники пацієнтів обох груп

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=34	Статистика	Значення P
Тривалість хірургічного втручання, години (медіана + квартилі)	1,1 (1,0; 2,0)	1,6 (1,3; 2,2)	2,423*	0,04
Об'єм крововтрати, мл (середнє значення ± стандартне відхилення)	123±22,4	178±20,6	0,027**	<0,001

Примітки. * Z-тест, ** t-тест. Значення $p<0,05$ вважалося статистично значущим.

ТАБЛИЦЯ 3. Післяопераційні дані анкетувань

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=34	Значення P*
Дані GCQ**	62,2±14,9	86,3±13,7	<0,001
Дані MOS-SS***	46,1±3,2	21,7±4,5	<0,001

Примітки. * Для визначення статистичної достовірності використано t-тест. Значення $p<0,05$ вважалося статистично значущим. ** Анкетування проводилося через 24 години після видалення тампонів, менший бал є кращим. *** Анкетування проводилося через 24 години після видалення тампонів, більший бал є кращим.

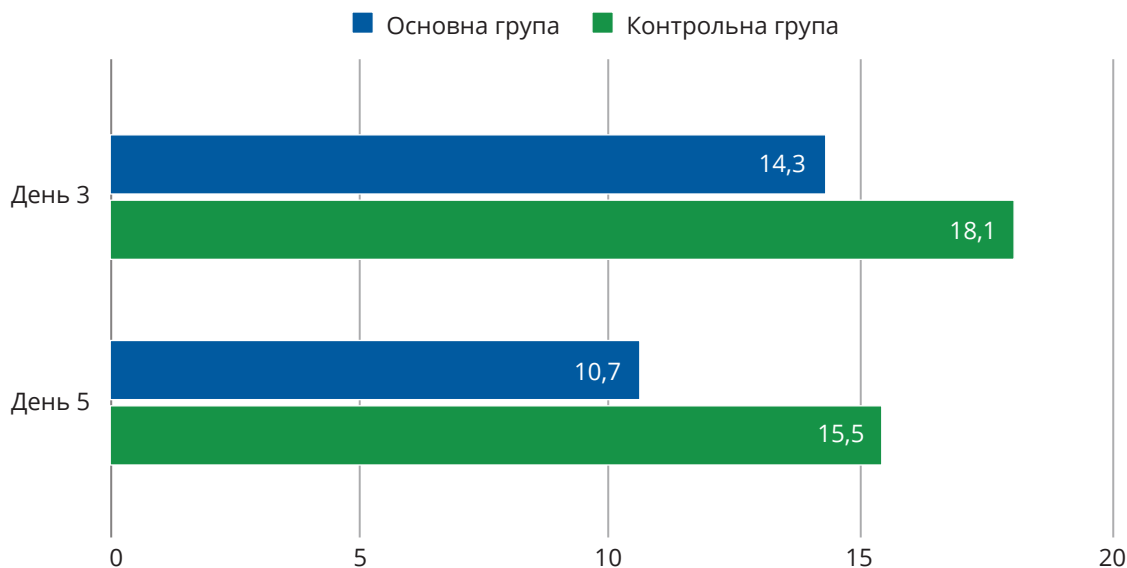


Рис. 1. Динаміка показників післяопераційної шкали Ланд – Маккей

втручання, методологією FESS, індивідуальними порогоми больових відчуттів, психоемоційним статусом і порушенням сну (що продемонстровано в таблиці 3) тощо. Динаміку змін середніх балів за ВАШ проілюстровано на рисунку 2.

Показник СРБ на початку дослідження був достовірно вищий у основній групі порівняно з групою контролю: 5,4 проти 3,8 мг/л відповідно ($p < 0,05$). Цей факт можна пояснити вищим рівнем тривоги в основній групі згідно з анкетуванням SAS. Проте слід зазначити, що нормативні значення СРБ становлять $< 10,0$ мг/л, тому вихідні показники перебувають у межах нормальних значень. Дані на 2-й післяопераційний день продемонстрували зростання показника в обох групах: в основній групі – 9,3 мг/л, у контрольній групі – 10,1 мг/л. При порівнянні цих результатів статистично достовірна різниця між групами не наставала ($p > 0,05$).

В обох групах не було продемонстровано патологічного зростання показника СРБ. Дані динамічних змін лабораторного показника СРБ наведено на рисунку 3.

При порівнянні результатів моніторингу післяопераційних ускладнень було виявлено, що всього 2 пацієнти основної групи мали нудоту впродовж перших 6 годин після FESS, що піддалося швидкій медикаментозній корекції. На противагу цим даним у 7 хворих контрольної групи було виявлено ускладнення: 3 пацієнти мали нудоту, 1 із них блювання, 3 пацієнти після видалення назальних тампонів мали дифузну кровотечу, яка потребувала медикаментозної корекції (введення транексамової кислоти). Крім того, було оцінено тривалість перебування хворих у стаціонарі отоларингологічного відділення. Медіана тривалості для основної та контрольної груп становила

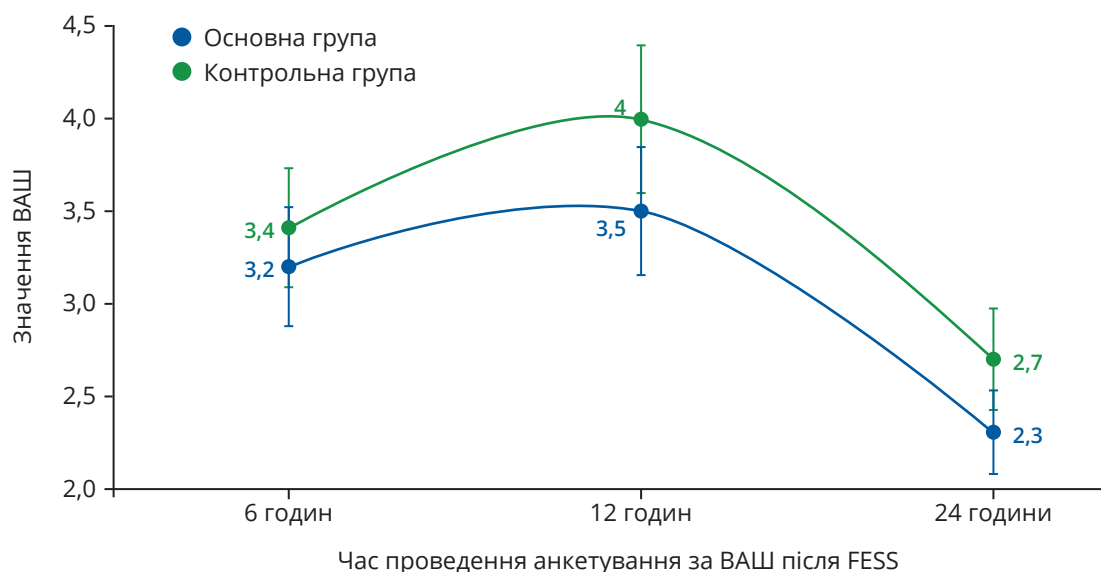


Рис. 2. Динаміка больового синдрому за даними ВАШ

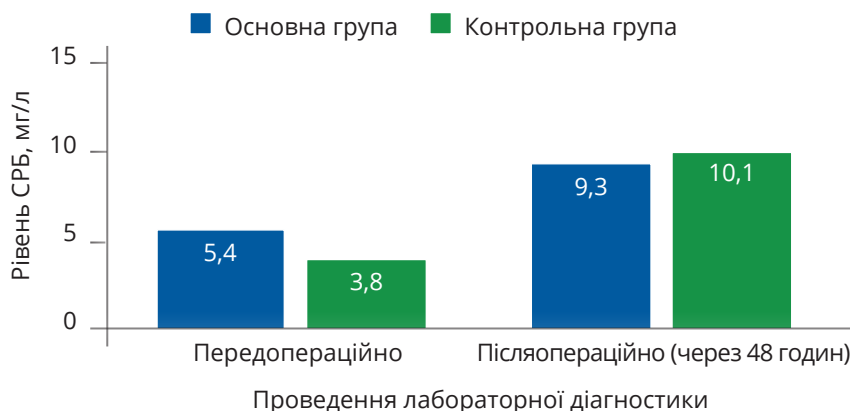


Рис. 3. Динамічні зміни рівня СРБ

3 дні ($p > 0,05$). При оцінюванні частоти ускладнень у пацієнтів за Хі-квадратом було виявлено статистично достовірну різницю між групами ($p < 0,001$). Дані щодо ускладнень і тривалості перебування в стаціонарі наведено в таблиці 4.

Варто зазначити, що за період дослідження жодних небажаних чи побічних реакцій на застосовані препарати виявлено не було. Враховуючи оцінку безпечності та переносимості Флу-Ацил Рино, можна констатувати: препарат проявив себе як безпечний і такий, що має високий ступінь переносимості.

■ Обговорення

Одним із найефективніших методів лікування ХРСіЗНП є ендоскопічна хірургія носової порожнини та навколоносових синусів. Саме хірургія значно покращує якість життя пацієнтів із ХРС [1]. За даними з Великої Британії, близько 30% хворих на ХРСіЗНП після первинної FESS упродовж перших 5 років потребують повторного, тобто ревізійного, втручання з приводу свого захворювання [12]. Отже, частота ендоскопічної хірургії при ХРСіЗНП може бути надзвичайно високою. Одним з аспектів удалого хірургічного втручання є контроль локального гемостазу. В умовах малого розміру операційного поля та застосування ендоскопа питання

кровотечі є ще важливішим, адже дифузна кровотеча може спричиняти пролонгування операції й ускладнювати визначення хірургом анатомічних орієнтирів. Тому наше дослідження було спрямоване на покращення контролю інтраопераційної кровотечі шляхом передопераційної підготовки, до якої було додано N-ацетилцистеїновмісний топічний препарат. Ми припустили, що передопераційної експозиції N-ацетилцистеїну на слизовій оболонці буде достатньо для зменшення окисного стресу та, як наслідок, для зменшення вазодилатації та кровотечі під час хірургічного втручання.

Порівнюючи дані інших досліджень і наші результати, ми виявили подібність у розподілі за статтю та віком у хворих на ХРСіЗНП. Результати демонструють, що до ХРСіЗНП більш схильні чоловіки віком понад 35 років, що може бути зумовлено анатомічними, фізіологічними та психологічними особливостями [13].

Наразі найкращою профілактикою інтраопераційних кровотеч у разі FESS є додавання в передопераційний період системних кортикостероїдів, але тривалий прийом цієї групи препаратів обмежений. Окрім системних кортикостероїдів, низка авторів пропонує використовувати топічні гормональні засоби – мометазону фуруат, але в цьому випадку дані щодо профілактики кровотеч контрверсійні [13]. У нашому дослідженні було

ТАБЛИЦЯ 4. Ускладнення та перебування в стаціонарі

Показник	Основна група, n=33	Контрольна група, n=34
Нудота, n	2	3
Бльовання, n	0	1
Кровотеча, n	0	3
Зомління, n	0	0
Побічні реакції на препарати, n	0	0
Тривалість перебування в стаціонарі, днів*	3 (2; 4)	3 (2; 5)

Примітка. * Для визначення статистичної достовірності використано Z-тест, $p=0,751$.

перевірено ефективність топічного N-ацетилцистеїну щодо профілактики інтраопераційних кровотеч. За отриманими результатами було виявлено, що об'єм крововтрати та тривалість хірургічного втручання в основній групі (в передопераційному періоді приймали Флу-Ацил Рино) були достовірно нижчими. Тобто застосування N-ацетилцистеїну для передопераційної підготовки може стати додатковим і безпечним елементом запобігання дифузним кровотечам під час FESS.

Зважаючи на те що дані стосовно якості життя та сну в ранній післяопераційний період у разі застосування топічного N-ацетилцистеїну відсутні, нами було проведено анкетування GCQ та MOS-SS у пацієнтів після видалення передніх назальних тампонів. Було виявлено, що якість життя, комфорту та сну були достовірно вищі в групі, яка приймала Флу-Ацил Рино з метою передопераційної підготовки.

Ба більше, профіль безпеки місцевого препарату з N-ацетилцистеїном є досить високим: безпечність засобу було досліджено в попередніх наших роботах і в роботі інших авторів [14]. Кількість ранніх післяопераційних ускладнень також була нижчою в групі, що застосовувала Флу-Ацил Рино перед операцією. Раніше цей засіб показав високу ефективність у профілактиці пізніх післяопераційних

ускладнень у разі післяопераційного його використання [14]. Тому його застосування для профілактики ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень може бути обґрунтованим.

■ Висновки

1. Застосування Флу-Ацил Рино в передопераційній підготовці в пацієнтів із ХРСіЗНП:

- зменшило об'єм крововтрати та тривалість FESS, що можна пояснити розривом хибного кола патогенезу завдяки зменшенню вільних радикалів у тканинах, що сприяє зменшенню вазодилатації;
- покращило якість життя, сну та комфорт (фізичний статус) у ранньому післяопераційному періоді;
- знизило частоту ранніх післяопераційних ускладнень.

2. Застосування Флу-Ацил Рино сприяло швидшому відновленню слизової оболонки в післяопераційний період.

3. Це дає змогу рекомендувати Флу-Ацил Рино як засіб передопераційної підготовки при оперативних втручаннях у ділянці носа та приносних пазух і в післяопераційному періоді.

Література

1. Georgalas C., Cornet M., Adriaensen G., Reinartz S., Holland C., Prokopakis E., Fokkens W. Evidence-based surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2014; 14: 1-7. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7.
2. Ahn H., Chung S., Dhong H., Kim H., Ahn J., Lee S., Hahn T., Kim J. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 100 (1): 50-4. doi: 10.1093/BJA/AEM304.
3. Mortuaire G., Bahij J., Maetz B., Chevalier D. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology*. 2008; 46 (4): 285-8.
4. Orlandi R., Kingdom T., Smith T., Bleier B., Deconde A., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020; 11: 213-739. doi: 10.1002/alr.22741.
5. Wu E., Harris W., Babcock C., Alexander B., Riley C., McCoul E. Epistaxis risk associated with intranasal corticosteroid sprays: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2019; 161: 18-27. doi: 10.1177/0194599819832277.
6. de Gussem E.M., Snijder R.J., Disch F.J., Zanen P., Westermann C.J., Mager J.J. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. *Rhinology*. 2009 Mar; 47 (1): 85-8. PMID: 19382502.
7. Zhang L., Zhang L. Comparison of different endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. *Rhinology*. 2017; 55 (4): 363-368. doi: 10.4193/Rhin17.109.
8. Lund V.J., Mackay I.S. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993; 31: 183-184.
9. Dunstan D., Scott N. Norms for Zung's Self-rating Anxiety Scale. *BMC Psychiatry*. 2020; 20. doi: 10.1186/s12888-019-2427-6.
10. Li F., Zhou Y. The application of comfort scale to the personalized nursing of otolaryngology patients. *International Journal of Nursing*. 2017; 36: 889-891. doi: 10.3760/CMAJ.ISSN.1673-4351.2017.07.007.
11. Allen R., Kosinski M., Hill-Zabala C., Calloway M. Psychometric evaluation and tests of validity of the Medical Outcomes Study 12-item Sleep Scale (MOS sleep). *Sleep Medicine*. 2009; 10 (5): 531-9. doi: 10.1016/j.sleep.2008.06.003.
12. Eisenberg G., Pérez C., Hernando M., Taha M., González R., Montojo J., Echarri R., García V., Onrubia T., Plaza G. Nasosinus endoscopic surgery as major out-patient surgery. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. 2008; 59 (2): 57-61. doi: 10.1016/S2173-5735(08)70191-1.
13. Fokkens W., Lund V., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1-464. doi: 10.1055/b-0034-97635.
14. Dieieva Yu.V. Pharmacotherapy of chronic rhinosinusitis: the role of topical saline mucolytic agents in the preoperative and postoperative periods. *Otorhinolaryngology*. 2024.



АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ: ПЕРШЕ ПОКОЛІННЯ ПРОТИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Темпи зростання захворюваності на алергічну патологію набувають характеру епідемії та зумовлюють значні медико-соціальні й економічні втрати.

Згідно з дослідженнями Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) близько 30% європейців мають симптоми алергії, причому майже половина випадків не діагностується [1]. Поширеність алергічних захворювань серед дітей також викликає занепокоєння.

Застосування антигістамінних препаратів (АГП) усуває поширені симптоми алергічних захворювань (чихання, ринорею, утворення слизу з носа, свербіж шкіри тощо). Водночас результатами численних досліджень доведено, що представники першого покоління можуть спричиняти широкий спектр побічних ефектів у багатьох системах організму, в тому числі при застосуванні в педіатричній практиці [2, 3].

ГІСТАМІН І БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ H_1

Гістамін, природний компонент організму, відіграє важливу роль у здоров'ї людини через різні типи рецепторів. Зокрема, рецептор H_1 є нейромедіатором, сприяє регуляції циклу сну та неспання, бере участь у процесах пізнання й пам'яті тощо [2]. Водночас відомо, що гістамін є біогенним аміном, вивільнення котрого призводить до алергічних ринокон'юнктивальних симптомів, а також кропив'янки [3].

АГП – специфічна група протиалергічних лікарських засобів, фармакологічним ефектом яких є блокада рецепторів гістаміну. АГП (блокатори H_1 -рецепторів) діють як зворотні агоністи, котрі поєднуються з неактивною конформацією рецептора H_1 і стабілізують її, зміщуючи рівновагу в бік неактивного стану.

Традиційно АГП класифікують на 6 хімічних груп: алкіламіни, етаноламіни, етилендіаміни, фенотіазини, піперазини та піперидини [2]. Натеper найчастіше використовують систему класифікації, за якою АГП поділяють на препарати першого покоління (АГП I), які легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, спричиняють седативний ефект, порушують когнітивні та психомоторні функції, та препарати другого покоління (АГП II), які майже не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, не спричиняють седатії та не порушують вищезазначених функцій.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АГП I

Для більшості АГП I фармакокінетика (абсорбція, розподіл, метаболізм і елімінація) ніколи не була оптимально досліджена, а фармакодинамічні дослідження, в яких корелюють концентрація препарату та його активність, не проводилися.

Клінічно значуща інформація про час досягнення максимальної концентрації в плазмі, значення кінцевого періоду напіввиведення, початок і тривалість дії доступна лише для деяких із цих препаратів. Існує кілька проспективних клінічних фармакологічних досліджень АГП I у немовлят, дітей, людей похилого віку та людей із порушенням функції печінки чи нирок, а також кілька досліджень їхньої взаємодії з іншими ліками, харчовими або рослинними продуктами [2].

РИЗИКИ ЗАСТОСУВАННЯ АГП I

Незабаром після впровадження в практику в 1940-х роках було повідомлено про потенційні серйозні побічні ефекти, пов'язані з використанням АГП I [3]. Вони мають низьку рецепторну селективність і неспецифічно зв'язують мускаринові, серотонінові й α -адренергічні рецептори, а також калієві іонні канали серця, що призводить до деяких потенційно небезпечних для життя побічних ефектів.

АГП I проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і можуть призвести до значного пригнічення центральної нервової системи (ЦНС) і токсичності, наслідком чого можуть стати психомоторні порушення, кома та навіть смерть. Із міркувань безпеки ще 2009 року Міністерство охорони здоров'я Канади рекомендувало не відпускати АГП I разом з іншими препаратами від кашлю та застуди для лікування дітей віком до 6 років [3].

Найстаріші представники АГП I (наприклад, дифенгідрамін, гідроксизин) мають значні та поширені побічні ефекти, включаючи седативний ефект, зниження когнітивних функцій, погану якість сну, сухість у роті, запаморочення й ортостатичну гіпотензію. Також було встановлено, що застосування цих препаратів може призводити до летальних наслідків через нещасні випадки, навмисне чи ненавмисне передозування та раптову серцеву смерть [3].

Розлади ЦНС і вестибулярного апарату

Головне занепокоєння полягає в тому, що всі АГП I, навіть за введення в рекомендованих дозах, мають схильність перешкоджати нейротрансмісії гістаміну через H_1 -рецептори ЦНС. Це потенційно призводить до таких несприятливих симптомів, як сонливість, седація, втома та головний біль [2]. АГП I пов'язують із травмами та смертельними наслідками через аварії автомобіля, літака й човна [3]. Також можливе погіршення когнітивних функцій, пам'яті та психомоторної роботи [2].

Дифенгідрамін, доксиламін і піриламін є найпоширенішими у світі препаратами, що спричиняють сонливість. Однак вони не є препаратами вибору для лікування безсоння, оскільки спотворюють архітектуру сну (про що свідчить зменшення частоти швидких рухів очей уві сні) та потенційно зумовлюють інші несприятливі ефекти [2]. Після прийому хлорфеніраміну на наступний день спостерігаються ефекти «похмілля», як-от порушення уваги, оперативної пам'яті, сенсорно-моторної працездатності [3].

Для протиблювотної дії, а також для профілактики й лікування заколисування, запаморочення та пов'язаних із ними розладів використовують дименгідринат, димедрол, меклізін і прометазин, які блокують гістамінергічний сигнал від вестибулярного ядра до центру блювання в мозковій речовині. Ці препарати мають несприятливе співвідношення користь/ризик, і через негативний вплив на ЦНС військовим пілотам і пілотам комерційних авіаліній заборонено їх використовувати [2].

Вплив на серцево-судинну систему

Для ципрогептадину, димедролу, доксіпіну, гідроксизину, прометазину повідомлялося про дозозалежну синусову тахікардію, рефлекторну тахікардію, суправентрикулярні аритмії, дозозалежне подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії [3].

Передозування й токсичність

Дифенгідрамін та інші АГП I є лікарськими засобами, якими задокументовано зловживають, і передозування може призвести до значних антихолінергічних ефектів, включаючи лихоманку, припливи, розширення зіниць, затримку сечі, тахікардію, гіпотензію та кому [3].

Застосування в дітей

У дітей АГП I можуть спричинити втому, сонливість і млявість або, навпаки, дратівливість, гіперактивність і судоми. Вони також можуть призводити до пригнічення дихання й апное уві сні [4]. Через свою дію на холінергічні рецептори АГП I можуть зумовлювати затуманення зору та сухість у роті.

Зокрема, прометазин отримав попередження про чорну скриньку від Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) щодо його використання в маленьких дітей через побічні ефекти з боку ЦНС, пригнічення дихання та навіть смерть [2].

Було встановлено, що застосування АГП I підвищує ризик виникнення серцево-судинних подій у дітей [4].

Немовлята й діти, які зазнали випадкового або навмисного передозування, можуть мати парадоксальне збудження, включаючи дратівливість, галюцинації та судоми, що супроводжуються сонливістю, маренням, пригніченням дихання й комою. У 2003 році в токсикологічних центрах США було зареєстровано 28 092 випадки впливу димедролу, 11 355 (40,4%) з яких припало на дітей віком до 6 років, що призвело щонайменше до 6 смертельних випадків [3].

АГП ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Використання АГП II для полегшення симптомів сезонного/інтермітивного й цілорічного/персистивного алергічного ринокон'юнктивіту та хронічної кропив'янки підтверджено сотнями належним чином рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень [2].

Високоякісні випробування довели, що АГП нового покоління є кращими за показниками ефективності та безпеки [3].

АГП II мають еквівалентний або швидший початок дії порівняно з АГП I та більшу тривалість дії [3]. Зокрема, час, потрібний для індукції 50% зниження реакції загострення, спричиненої гістаміном, у разі прийому перорального димедролу (50 мг) становив 79,2 хвилини. Натомість для досягнення того самого результату цетиризину знадобилося 50 хвилин [3].

Фармакокінетика АГП II

Для більшості АГП II фармакокінетика добре вивчена. Після перорального прийому пікова концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години. Кінцевий період напіввиведення коливається від приблизно 6 годин для цетиризину, левоцетиризину та лоратадину до 27 годин для дезлоратадину. Деякі з цих препаратів, як-от лоратадин і дезлоратадин, метаболізуються, тоді як цетиризин і левоцетиризин виводяться переважно в незміненому вигляді з сечею, а фексофенадин – із калом.

Фармакодинаміка АГП II

Вважається, що швидший початок дії АГП I часто називають причиною, чому пацієнти та лікарі обирають ці препарати, однак у клінічних дослідженнях було доведено, що це уявлення не відповідає дійсності [3].

Початок дії АГП II коливається в межах 1-2 годин після перорального прийому (від 1 години для цетиризину й левоцетиризину до 2 годин для дезлоратадину, фексофенадину та лоратадину).

Більшість АГП II мають тривалість дії не менш як 24 години, що суттєво підвищує комплаєнс, оскільки їх треба застосовувати лише 1 раз на добу [2].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що й цетиризин, і лоратадин мають значно швидший початок дії, вищу ефективність і більшу тривалість дії порівняно з хлорфеніраміном [3]. Подовжена тривалість дії АГП II порівняно з АГП I також є явною перевагою [3]. Якщо потрібно призначити пероральний АГП, краще використовувати препарат зі слабкою седативною дією, як-от цетиризин, який швидко всмоктується, ніж, наприклад, дифенгідрамін [3].

Профіль безпеки

Високоякісні випробування довели, що АГП II мають кращий профіль безпеки, ніж АГП I.

АГП II, як-от цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин і лоратадин, значно меншою мірою проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, аніж їхні попередники. Наприклад, фексофенадин у дозах до 360 мг на добу включно вважається препаратом вибору для пілотів і представників інших професій із підвищеними вимогами щодо безпеки [2].

АГП II не посилюють впливу алкоголю або інших речовин на ЦНС. У реальних дослідженнях моніторингу випадків призначення рецептів, проведених за участю кількох тисяч осіб з алергічним ринітом протягом перших 30 днів після введення АГП II у Великій Британії, повідомлялося про низький ризик седатції для цетиризину, дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину й лоратадину [2].

Було опубліковано дані рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень, що підтверджують довгострокову безпеку АГП II. Зокрема, дослідження тривалістю від 6 до 12 місяців із дезлоратадином, фексофенадином і левоцетиризином у дорослих і тривалістю від 12 до 18 місяців

із цетиризином, левоцетиризином і лоратадином у дітей [2].

Також продемонстровано, що феномен тахіфілаксії для антигістамінного ефекту цетиризину в дозі 10 мг на день і левоцетиризину 5 мг на день не спостерігався протягом 180-денного лікування [6].

Цетиризин, фексофенадин, левоцетиризин і біластин рекомендовані для підвищення дози в пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою, в яких немає відповіді (рекомендація класу А). Не було повідомлень про системні ускладнення, включаючи кардіотоксичність, у разі застосування цих препаратів у дозах, вищих за рекомендовані. При цьому збільшення дози лише цетиризину та рупатадину підтверджено як ефективне й безпечне для дітей [7].

Застосування в немовлят і дітей раннього віку

Довгострокові профілі безпеки цетиризину, левоцетиризину та лоратадину подібні до таких плацебо, як підтверджено в рандомізованих сліпих контрольованих дослідженнях за участю дітей віком від 12 до 36 місяців [2].

АГП II є засобом вибору для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та хронічної кропив'янки завдяки простоті їх застосування (1 раз на добу), кращому профілю безпеки та зниженому потенціалу седації [5].

Цетиризин, що вводиться щодня протягом тривалого періоду часу (3 роки), може зменшити розвиток нових проявів сенсibiliзації в моносенсibiliзованих дітей, демонструючи потенційний ефект третинної профілактики алергії [8].

ВИСНОВКИ

АГП I не відповідають сучасним стандартам безпеки й ефективності, тому їх не слід використовувати в рутинних обставинах для лікування алергічних захворювань.

АГП II були ретельно вивчені протягом останніх 30 років, вони безпечніші, мають швидший або еквівалентний початок дії та перевершують ефективність АГП I.

Міжнародні настанови рекомендують віддавати перевагу АГП II перед АГП I для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки, в тому числі в дітей [3, 9].

Література

1. Mazur M., et al. Trends in the epidemiology of allergic diseases of the airways in children growing up in an urban agglomeration. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (8): 2188. doi: 10.3390/jcm11082188.
2. Simons F.E., et al. H, antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ. J.* 2008; 1 (9): 145-155. doi: 10.1186/1939-4551-1-9-145.
3. Fein M.N., et al. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15 (61): 1-6. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9.
4. Ju K., et al. Association between first-generation antihistamine use in children and cardiac arrhythmia and ischemic heart disease: a case-crossover study. *Pharmaceuticals.* 2023; 16 (8): 1073. doi: 10.3390/ph16081073.
5. Anagnostou K. The use of antihistamines in children. *Paediatrics and Child Health.* 2016; 7 (26): 310-313. doi: 10.1016/j.paed.2016.02.006.
6. Kłos K., Kruszezowski J. Czy nowe leki przeciwhistaminowe cechuje zjawisko tachyfilaksji? [Does new antihistamines characterize tachyphylaxis phenomenon?]. *Otolaryngol. Pol.* 2007; 61 (5): 898-901. Polish. doi: 10.1016/S0030-6657(07)70551-6.
7. Podder I., et al. Efficacy and safety of up-dosed second-generation antihistamines in uncontrolled chronic spontaneous urticaria: a review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (3): 44-50.
8. Ciprandi G., et al. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitisations in allergic children: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 35 (6): 208-211.
9. Linton S., et al. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412-420. doi: 10.1016/j.anaai.2023.07.019.

ЦЕТРИН® ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*

З ЦЕТРИН® Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії³



- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Біодоступність цетиризину не залежить від прийому їжі⁵
- Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій⁴



1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). <https://www.karger.com/Article/FullText/351843>, дата звернення: 11.08.2022. 2. J-P. Clement. Преймущества H1-блокаторов с низким объемом распределения. [http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20\(73\)/86076599.pdf](http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/86076599.pdf), дата звернення: 11.08.2022. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антигістаміном, псевдофедріном, кетоназолом, еритроміцином, азитроміцином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 11.08.2022. 5. Згідно інструкції до медичного застосування таблеток Цетрин, яка не впливає на повноту його всмоктування. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічна імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску: таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг №20 (2х 10), №30 (3х10) в блістерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії – необмежений. Виробник «Др. Редді»'с Лабора́торі'с Ліміте́д, Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді»'с Лабора́торі'с ОЗДІСІ, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Випускається без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалах, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. На фото зображено дитину старше 6 років. CET-29-01-2024-6.2-01C.



НІКСАР®

Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++, 3}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹

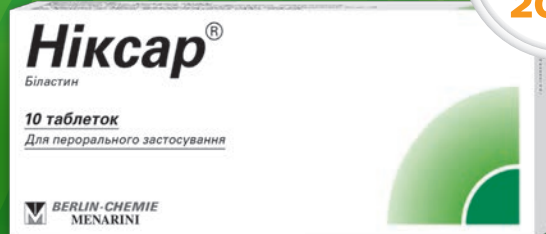


**1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹**

**1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²**



від 6 до 11 років¹



з 12 років²

Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»⁴

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурін Логістікс енд Сервісес С.Р.Л. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Каліпо ді Піє, 67100 П'явілла (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затвердженій Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М.П. UA/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівняний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (8,5% проти 0,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями функцій нирок слід уникати одночасного застосування біластину з інгібіторами Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. А. Менаріні Мануфактурін Логістікс енд Сервісес С.Р.Л. Місцезнаходження. Віа Каліпо ді Піє, 67100 П'явілла (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 № 814 РП. М.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 814 РП. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М.П. UA/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата виходу: 07.07.2023. 4. Rodó E. et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1. * для дітей віком від 6 до 11 років та із масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину одночасно на добу. ** для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину одночасно на добу.

UA_NIK-027-2023_V1_Рег. Затверджено 31.10.2023.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Борзенківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**