AllergyPractice

№ 3 (11) / 2025 ● ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

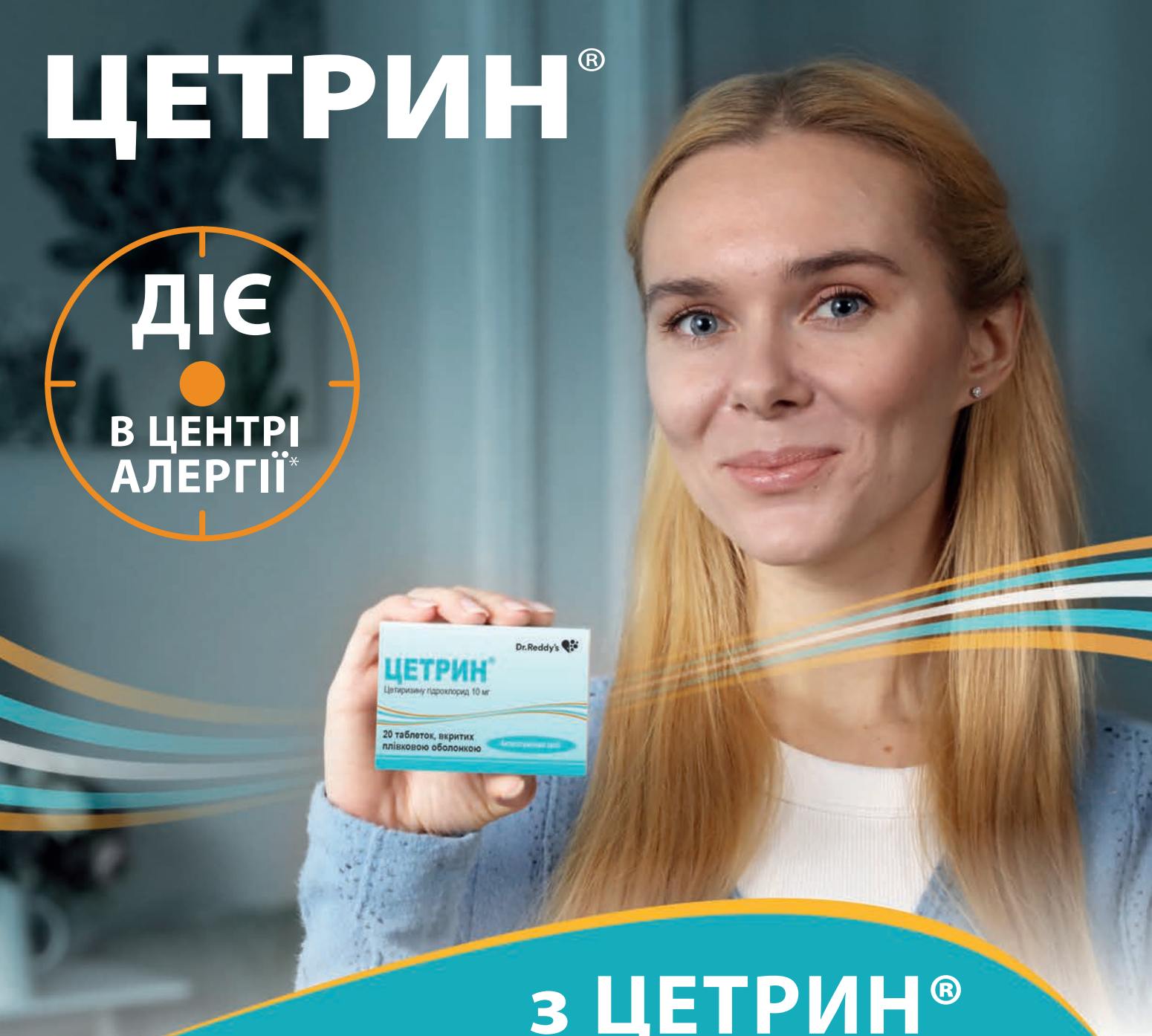
АНОНСИ

- *Алергенспецифічна імунотерапія та тренування імунітету*
- *Респіраторна пилкова алергія: чи вона справді сезонна?*
- *Зв'язок між атопічним дерматитом і старінням: клінічні дані та патогенез*

ЦЕТРИН®

ДІЄ

В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*



з ЦЕТРИН®

Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії[3]

- **Максимальна концентрація цетиризину поблизу Н1-рецепторів[1,2]**
- **Практично відсутній ризик накопичення цетиризину в клітинах органів[1,2]**
- **Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій[4]**

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: 27.12.2023. 2. J-P. Tillement. Переваги блокаторів Н-1 з низьким обсягом розподілу. http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/86076599.pdf, дата звернення: 27.12.2023. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину наступає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години – у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антипірином, псевдоефедрином, кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html, дата звернення : 27.12.2023. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на Н1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль Н1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічні 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 оболонкою по 10мг №20 (2х10),№30 (3х10) в блістерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії - необмежений. Виробник «Др.Редді'с Лабораторі'с Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіз» 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Відпускається 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 до медичного застосування. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. CET-29-01-2024-6.2-0TC.

AllergyPractice
ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (11) / 2025

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. Богомолов (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 20.06.2025 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 5 разів на рік

Асоціація алергологів України

Життя Без Алергії
ЖИВИ ВІЛЬНО!

СУПРАСТИН®
ХЛОРОПІРАМІН

ШВИДКО ДІЄ НА РІЗНІ ВИДИ АЛЕРГІЇ *

(кропив'янка, інсектна та харчова алергія, алергія на ліки та інші)

Максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому*

*Інструкція для медичного застосування препарату Супрастин®. Супрастин ® таблетки Р.П. UA/9251/01/01. Умови відпуску: без рецепту. Супрастин ®розчин для ін'єкцій Р.П. UA/0322/01/01. Умови відпуску: за рецептом. Показання. Алергічні захворювання, такі як сезонний алергічний риніт; кон'юнктивіт; кропив'янка; дерматографізм; контактний дерматит; аліментарна алергія; алергічні реакції, спричинені лікарськими засобами; алергія, спричинена укусом комах; свербіж. Як допоміжна терапія при системних анафілактичних реакціях та ангіоневротичному набряку. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу; гострі напади бронхіальної астми; закритокутова глаукома; гострий інфаркт міокарда та інші. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія та ін. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39. Візуалізація згенерована із використанням штучного інтелекту.

У номері:

У ФОКУСІ ЗНАНЬ

5 **Зв'язок між атопічним дерматитом і старінням: клінічні дані та патогенез**

56 **Алергенспецифічна імунотерапія та тренування імунітету. Частина 1**

ДОСЛІДЖЕННЯ

9 **Обговорення біластину як істинно неседативного антигістамінного препарату**

16 **Дезлоратадин у педіатричній практиці: сучасні дані**

31 **Оцінка ефективності та переносимості оригінального й генеричних препаратів мометазону фуроату (спрей назальний) у базисній терапії пацієнтів з персистивним алергічним ринітом**

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

13 **Респіраторна пилкова алергія: чи вона справді сезонна?**

19 **Хронічна спонтанна кропив'янка: як визначати успіх лікування**

22 **Гістамін-опосередковані алергічні реакції: терапевтична роль, безпека й клінічна ефективність цетиризину в сучасному лікуванні алергії та інших захворювань**

РЕКОМЕНДАЦІЇ

27 **V Бразильський консенсус з риніту (оновлення 2024 року). Частина 2**

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

42 **Діагностика алергії на вкритих шерстю тварин. Частина 2**

ALLERGYREVIEW

45 **Ріалтріс: швидкий початок дії, висока ефективність, відмінна переносимість**

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

50 **Антигістамінні препарати другого покоління: ключова роль у лікуванні алергічного риніту**

ЗВ'ЯЗОК МІЖ АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ І СТАРІННЯМ: КЛІНІЧНІ ДАНІ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І ЙОГО ПІДТИП У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Атопічний дерматит (АД) є домінувальною хронічною запальною хворобою шкіри, на початок і прогресування котрої впливають складна взаємодія чинників довкілля, нейроімунні реакції та цілісність шкірного бар'єра. Через рецидивні екзематозні ураження та свербіж АД значно погіршує якість життя. Традиційно при АД виділяли три вікові періоди: грудний вік, дитинство й підлітковий/зрілий вік. Однак існує ще один окремий підтип АД, який уражає людей похилого віку та проявляється ліхеніфікованою екземою навколо типово неуражених згинальних ділянок ліктів і колін. За цього фенотипу ефективним є дупілумаб. Відмінності між класичним і віковим АД наведено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Відмінності між класичним і віковим АД

	Класичний АД	Віковий АД
Патогенез	Переважає запалення типу Th2	Змішане запалення Th2/Th17/Th22
Висип	Гостра чи хронічна екзема переважно на шкірі голови, обличчя та згинальних поверхонь кінцівок	Рецидиви ліхеніфікованої екземи на шкірі кінцівок, спини та ін.
Ендофенотип	Переважає зовнішній АД (підвищений загальний IgE та/або позитивні специфічні IgE)	Переважає внутрішній АД (нормальний загальний IgE та негативні специфічні IgE)
Кількість еозинофілів периферичної крові	Підвищена	Нормальна чи знижена
Супутня патологія	Атопічні хвороби (алергічний риніт, астма та харчова алергія)	Серцево-судинні, психічні, атопічні хвороби, остеопороз та ін.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СТАРІННЯМ І АД

Існує біологічний зв'язок АД із процесом старіння. Люди похилого віку, які страждають на АД, мають унікальну імунну відповідь, що характеризується зниженням рівнів IgE й еозинофілів у крові. Ця стаття підсумовує поточні клінічні дані (рис. 1) і механізми, що лежать в основі зв'язку між АД і старінням (рис. 2).

ДАНІ КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

АД і старіння шкіри

Старіння шкіри під впливом внутрішніх (генетичних, ендокринних) і зовнішніх (ультрафіолетове випромінювання, забруднення) чинників клінічно проявляється змінами пігментації, атрофією тканин, зниженням еластичності та порушенням відновлення пошкоджень. Зміни в придатках шкіри призводять до сухості та свербежу через зниження секреції шкірного сала й потових залоз.

Є докази зв'язку старіння шкіри та розвитку АД. Вікові зміни шкіри, як-от ослаблення шкірного бар'єра, посилення колонізації *S. aureus*, дисрегуляція імунної системи та прозапальні реакції Т-хелперів 2-го типу, можуть спричиняти виникнення АД. Тяжкість АД прямо корелює зі зменшенням умісту ліпідів і зниженням еластичності шкіри. Пацієнти з АД сприйнятливіші до порушення мікробіому шкіри, за якого переважають *S. aureus* і пригнічений *S. epidermidis*, тому для них може бути корисною бактеріотерапія.

АД і серцево-судинне старіння

Питання зв'язку АД із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) викликає дискусії стосовно того, що є основним: системне запалення або традиційні чинники ризику, як-от ожиріння, куріння та вживання алкоголю. Дослідження свідчать, що пацієнти з АД не мають вищого ризику ССЗ. Однак у разі тяжкого АД існує сильний позитивний зв'язок із гіпертензією. У пацієнтів із помірним і тяжким АД рівні біомаркерів серцево-судинного ризику є підвищеними.

АД і старіння крові

Старіння глибоко впливає на систему крові, імунну систему, мікрооточення гемопоетичних стовбурових клітин, спричиняє зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегації, а також зсув системи зсідання крові в бік гіперкоагуляції, що підвищує частоту тромботичних станів. Пацієнти з помірним або тяжким АД віком від 45 років мають підвищений ризик венозних тромбозів, що зумовлює доцільність проактивнішого скринінгу та профілактики тромбозу в літніх пацієнтів з АД.

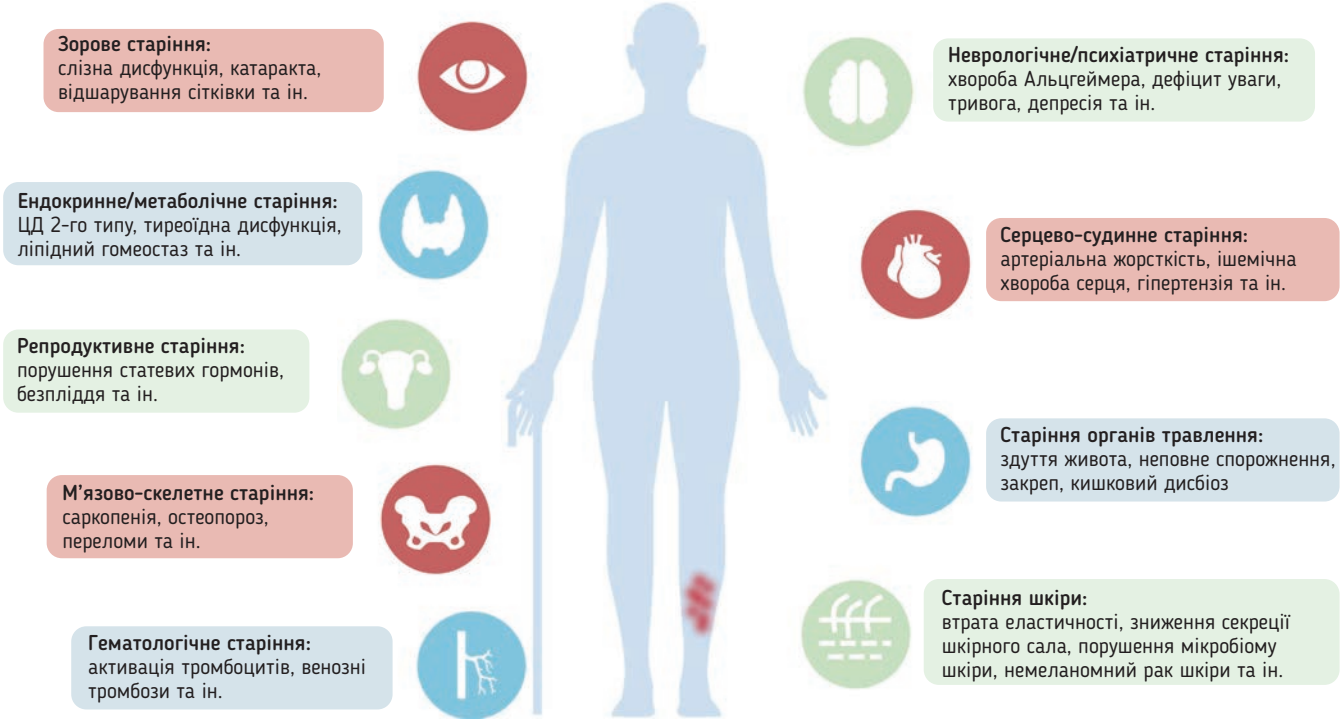


Рис. 1. Клінічні спостереження можливого зв'язку між АД і старінням

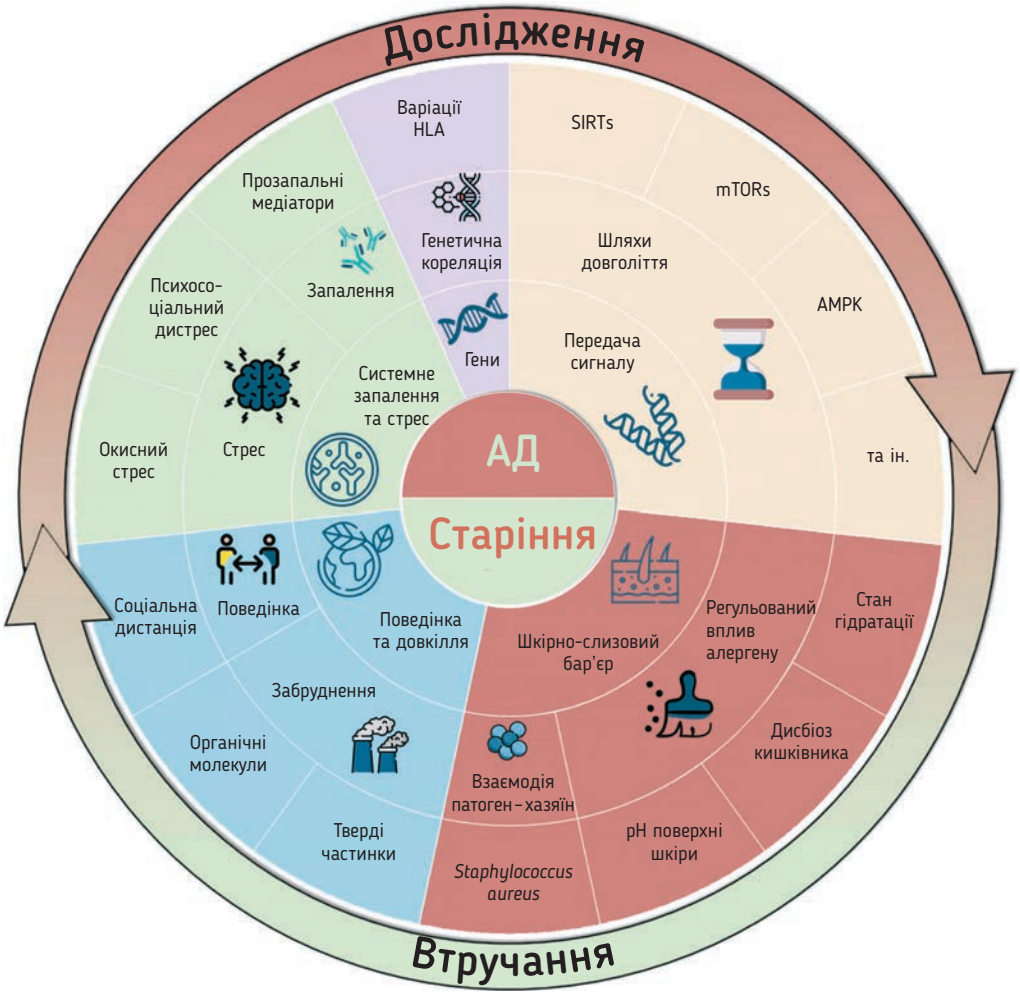


Рис. 2. Потенційні механізми, що лежать в основі зв'язку між АД і старінням

Примітки. SIRTs – NAD⁺-залежні сиртуїни гістондеацетилази; mTORs – механічна мішень рапаміцину; AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа; HLA – головний комплекс гістосумісності.

АД й ендокринне/метаболічне старіння

Процес старіння істотно впливає на ендокринну систему й обмін нутрієнтів. Із віком погіршуються секреція інсуліну та контроль рівня глюкози в крові. Дорослі з АД мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, тому доцільним є ретельний моніторинг рівня глюкози в крові в літніх пацієнтів з АД.

Старіння впливає на метаболізм ліпідів шляхом підвищення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і загальних тригліцеридів у плазмі. Рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності залишаються відносно стабільними або дещо підвищуються в літніх чоловіків, але можуть знижуватися в жінок у постменопаузі. Дослідження свідчать про зворотну кореляцію між рівнями тригліцеридів/ЛПНЩ й АД.

Вікова дисфункція щитоподібної залози пов'язана з підвищеною частотою субклінічного або явного гіпотиреозу. Зв'язок між АД і дисфункцією щитоподібної залози може бути наслідком спільної імунної дисрегуляції та цитокінових шляхів, а також перехресної генетичної схильності.

АД і репродуктивне старіння

Процес старіння призводить до зниження репродуктивної функції. Вважається, що естроген сприяє шкірному бар'єру та потенційно полегшує перебіг АД, тоді як прогестерон і тестостерон мають негативний вплив. Цитокіни, як-от інтерлейкін-4 та -13, можуть сприяти секреції андрогенів у осіб з АД. Дослідження свідчать, що АД є чинником ризику безпліддя.

АД і зорове старіння

Старіння впливає на збільшення частоти хвороб очей, включаючи слізну дисфункцію, вікову макулярну дегенерацію, катаракту, глаукому, відшарування сітківки та загальне погіршення або втрату зору. У пацієнтів з АД можуть відзначатися передчасне старіння зорової системи, дисфункція слізної плівки та підвищений ризик спонтанного відшарування сітківки, потенційно пов'язаного з хронічним тертям очей і проблемами сполучної тканини. Для людей похилого віку з АД може бути доцільним контроль зору та загального стану очей, особливо при ураженні шкіри навколо очей.

АД і старіння органів травлення

При старінні травної системи відбуваються зниження ефективності травлення та всмоктування через недостатність ферментів і атрофію ворсинок тонкої кишки, а також розлади моторики. Склад кишкової мікробіоти зазнає змін зі зменшенням частки корисних мікроорганізмів, як-от біфідобактерії, та відносним збільшенням умісту потенційно запальних бактерій, як-от *Staphylococcaceae, Enterobacteriaceae* й *Enterococcaceae*.

Пацієнти з АД часто страждають від таких симптомів, як здуття живота та закреп. Мікробіота кишківника, ключовий регулятор осі кишківник – шкіра, є невід'ємною частиною взаємодії між АД і здоров'ям травлення. Пацієнти з АД часто мають зменшену різноманітність кишкової мікробіоти, як і при вікових змінах. Прикметно, що здатність *Bifidobacterium* метаболізувати похідні індолу може мати терапевтичний потенціал для АД через сигнальний шлях арил-вуглеводневого рецептора.

АД і старіння опорно-рухового апарату

Старіння призводить до атрофії скелетних м'язів, дисбалансу метаболізму кальцію та фосфору, саркопенії й остеопорозу. Пацієнти похилого віку з АД, особливо з більшою тривалістю хвороби, нижчим рівнем вітаміну D і системним запаленням, стикаються з вищим ризиком остеопорозу та переломів. Відповідні програми вправ, проактивне втручання при остеопорозі й освіта щодо запобігання падінню є важливими для літніх пацієнтів з АД.

АД і неврологічне/психіатричне старіння

Старіння впливає на незворотне зниження когнітивних здібностей, порушення емоційної регуляції та вегетативної функції, знижує якість життя, соціальну активність і фізичну працездатність. Пацієнти з АД можуть відчувати поступове зниження когнітивних функцій із підвищеним ризиком розвитку деменції, особливо хвороби Альцгеймера. Дорослі пацієнти з АД більш схильні до тривоги та депресії, що свідчить про зв'язок між психологічним дистресом і тяжкістю АД.

МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ

Шкірно-слизовий бар'єр

Бар'єрна функція шкіри та слизових оболонок включає складну взаємодію між різними ланками вродженого й адаптивного імунітету. При АД скомпрометовані епітеліальні клітини вивільняють запальні цитокіни, які активують дендритні клітини. Останні викликають імунну відповідь типу Th2. Ця відповідь включає каскад взаємодій і ще більше порушує шкірний бар'єр. В осіб з АД менш поширений корисний *S. epidermidis*, який сприяє синтезу кераміду та підтримці бар'єру.

Із віком відбуваються порушення цілісності шкірного бар'єра, структури й гідратації рогового шару, збільшення трансепідермальної втрати води, зменшення кількості шкірного сала та філагрину, а також уповільнення загоєння ран. Старіння підвищує pH поверхні шкіри, що збільшує синтез прозапальних цитокінів і сприяє колонізації *S. aureus*. Порушення слизового бар'єра полегшує проникнення алергенів і чинників довкілля та призводить до посилення запалення.

Системне запалення та стрес

В основі зв'язку між алергічними хворобами та старінням є «інфламейджинг» – пов'язаний зі старінням хронічний запальний стан низького ступеня активності. На відміну від гострого запалення, захисної реакції на інфекцію або травму, хронічне запалення бере участь у розвитку різних захворювань, включаючи ЦД 2-го типу, ССЗ та нейродегенеративні розлади.

Стрес також є критичним чинником старіння, оскільки гострі, але несмертельні стресори, як-от окисний стрес і пошкодження ДНК, зумовлюють старіння клітин. При старінні клітини секретують речовини, які спричиняють прогресування АД.

Гени

Старіння, пов'язані з віком хвороби й АД – це складні процеси. З використанням аналізу геномних асоціацій було виявлено спільні локуси сприйнятливості між різними супутніми хворобами, що свідчить про потенційний генетичний зв'язок між астмою, АД й іншими хворобами, пов'язаними зі старінням, і вказує на спільну генетичну схильність. З алергічними хворобами значною мірою пов'язані варіації головного комплексу гістосумісності (HLA).

Передача сигналу

Функції клітин регулюються шляхом передачі сигналів. Деякі сигнальні шляхи, пов'язані з генами, стали ключовими регуляторами старіння та тривалості життя, включаючи інсуліноподібний фактор росту-1, мішень для рапаміцину (TOR), AMP-активовану протеїнкіназу (AMPK) і сиртуїни. Сімейство білків класу гістондеацетилаз, сиртуїни, зокрема сиртуїн-6, впливають на регуляцію AMPK/TOR і цілісність геному. Сигнальні шляхи мають вирішальне значення в старінні шкіри та розвитку свербежу, пов'язаного з гістаміном й інтерлейкіном-31.

Довкілля та поведінка

Міське життя, індустріалізація, підвищена нічна експозиція штучного освітлення, забруднення повітря та сидячий спосіб життя посилюють атопічні стани, включно з АД, а також потенційно впливають на процес старіння. Яскравим прикладом є тверді частинки, що можуть порушувати шкірний бар'єр, впливають на захворюваність на АД, а також причетні до розвитку деменції, зниження когнітивних здібностей і гіпертонії, що свідчить про спільність екологічних чинників ризику між АД і старінням.

Поведінкові чинники також зумовлюють зв'язок між АД, старінням і віковими хворобами. Особи з АД стикаються з труднощами соціальної взаємодії. Цей негативний досвід може призвести до психологічних і поведінкових проблем, які часто пов'язані з віковими хворобами.

Механізми, описані вище, візуально підсумовано на рисунку 3.

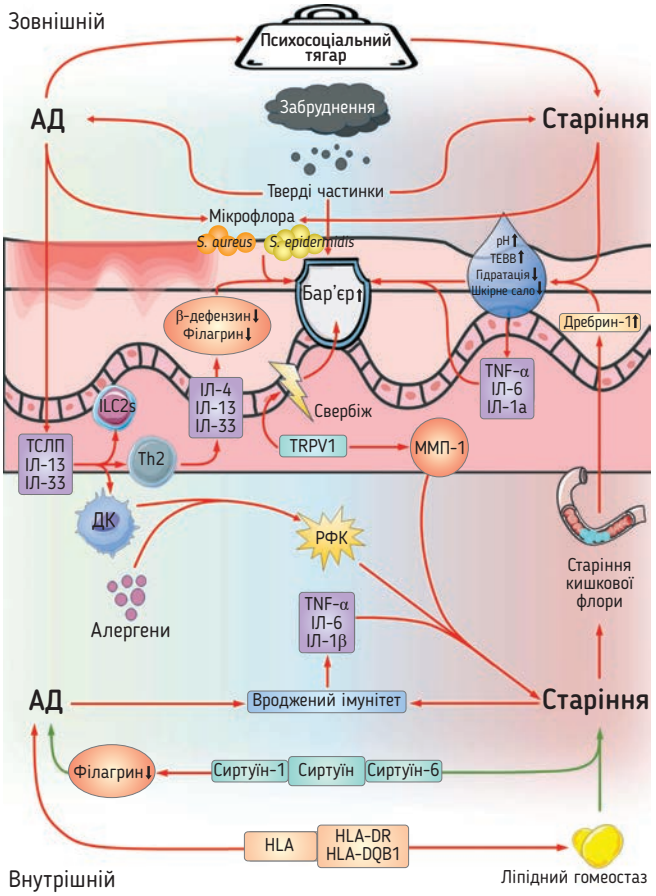


Рис. 3. Механізми зв'язку АД і старіння. Червоні лінії представляють підсилення, зелені – гальмування

Примітки. ILC2s – вроджені лімфоїдні клітини 2-ї групи; TNF-α – фактор некрозу пухлин-α; TRPV1 – транзиторний рецепторний потенціал ванілоїд-1; ДК – дендритні клітини; ІЛ – інтерлейкін; ММП-1 – матриксна металопротеаза-1; РФК – реактивні форми кисню; ТЕВВ – трансепідермальна втрата води; ТСЛП – тимусний стромальний лімфопоетин.

ВИСНОВОК

Зв'язок між АД і старінням є багатогранним, його розуміння є важливим для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування АД серед населення, що старіє, з метою покращення результатів здоров'я людей похилого віку з АД.

Література

Chen P.Y., Shen M., Cai S.Q., Tang Z.W. Association between atopic dermatitis and aging: clinical observations and underlying mechanisms. J. Inflamm. Res. 2024; 17: 3433-3448. doi: 10.2147/JIR.S467099.

ОБГОВОРЕННЯ БІЛАСТИНУ ЯК ІСТИННО НЕСЕДАТИВНОГО АНТИГІСТАМІННОГО ПРЕПАРАТУ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Незважаючи на розвиток медичної науки, ефективні препарати дотепер вилучають з фармакотерапевтичного ринку у зв'язку з розвитком тяжких побічних ефектів. Наприклад, протидіабетичний засіб розиглітазон було відкликано з ринку через здатність спричиняти виникнення серцево-судинних подій. Саме тому безпека ліків є надзвичайно важливим аспектом лікування й має бути головним пріоритетом фармакотерапії (Alshammari T.M., 2016).

Що стосується антигістамінних препаратів (АГП), то ключовим питанням безпеки залишається відсутність седативної дії та впливу на психомоторну активність. Відомо, що для реалізації седативних властивостей АГП мають проникати в головний мозок і зв'язуватися там з H_1-гістаміновими рецепторами. З метою оцінки цього зв'язування застосовується позитронно-емісійна томографія. Серед усіх АГП, які належать до неседативних, показник захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку прямує до нуля лише для біластину та фексофенадину (рис. 1).

Низький потенціал проникнення цих речовин у головний мозок зумовлений гідрофобністю, високою молекулярною масою та тим, що вони являють собою цвітер-іони, тобто мають у своїй молекулі й позитивний (N^+), і негативний (COO^-) заряд. Завдяки останній характеристиці у фізіологічних умовах біластин і фексофенадин перебувають у дисоційованому стані, що утруднює проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр (Kawauchi H. et al., 2019).

За даними низки психомоторних тестів (оцінювання моторної активності, сприйняття, уваги й асоціативної інтеграції), вживання 20 або 40 мг біластину не асоціювалося із жодним психомоторним порушенням (García-Gea C. et al., 2008). Інші автори оцінювали вплив біластину (20 і 40 мг) і гідроксизину (50 мг) на здатність до керування автомобілем (за оцінкою латеральних відхилень автомобіля після приймання препарату 1 раз на добу протягом 8 діб) порівняно з плацебо. Було з'ясовано, що біластин не чинив достовірного впливу на латеральні відхилення автомобіля. Натомість на тлі застосування гідроксизину цей показник зростав як після повторного застосування протягом тижня, так і після однієї дози (Conen S. et al., 2011).

Для біластину було також оцінено вплив на сонливість за візуально-аналоговою шкалою

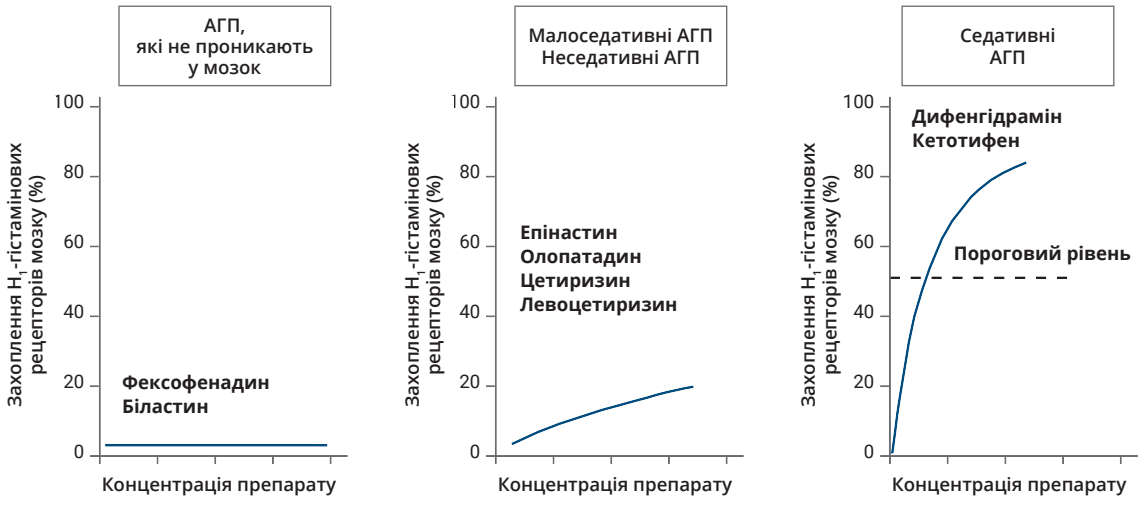


Рис. 1. Нова класифікація АГП, яка ґрунтується на їхній здатності до захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку (Kawauchi H. et al., 2019)

й опитувальником POMS (Profile of Mood States – «Профіль настроєвих станів»). У дозах 20 і 40 мг біластин узагалі не спричиняв сонливості, а в дозі 80 мг у перший день спостерігалася тенденція до збільшення сонливості, яка, однак, не досягла рівня достовірності (рис. 2). Натомість гідроксизин у дозі 25 мг уже через 1 годину після приймання спричиняв значну сонливість, яка зберігалася й через 8 годин (García-Gea C. et al., 2008).

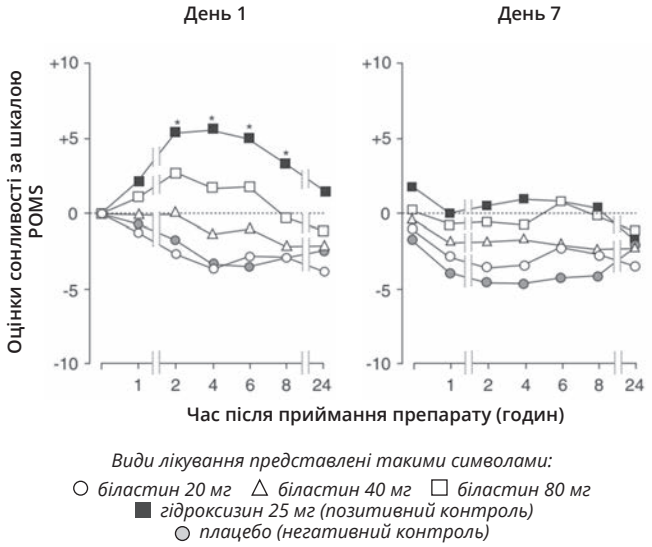


Рис. 2. Вплив біластину та засобів порівняння на сонливість

У нещодавньому матеріалі A. Leceta та K. Yanai (Balanced discussion about bilastine as a truly non-sedating antihistamine. Curr. Med. Res. Opin. 2025; 41 (3): 455-456) коментують опубліковану влітку 2024 року статтю, присвячену фексофенадину (Ansotegui I.J. et al. Why fexofenadine is considered as a truly non-sedating antihistamine with no brain penetration: a systematic review. Curr. Med. Res. Opin. 2024; 40 (8): 1297-1309). У ній автори на підставі літературних даних наводять докази неседативних властивостей цього засобу. Основним доказом виступає відсутність захоплення цим АГП H_1-рецепторів головного мозку за даними позитронно-емісійної томографії; також згадуються результати клінічних досліджень за участю дітей і дорослих з алергічним ринітом і кропив'янкою.

A. Leceta та K. Yanai зауважують, що знайшли певні неточності в згаданій публікації, оскільки її автори не врахували найновіші дані та/або публікації. Передусім у статті згадується класифікація АГП за рівнем захоплення H_1-гістамінових рецепторів після одноразового перорального приймання препарату, запропонована K. Yanai та співавт. (2011). Ця класифікація передбачає поділ АГП на неседативні (<20% захоплення рецепторів), малоседативні (20-50%) та седативні (>50%). Посилаючись на цю публікацію, автори некоректно стверджують, що «фексофенадин – єдиний препарат, який не спричиняє порушень когнітивної та психомоторної функцій».

Той самий науковий колектив під керівництвом K. Yanai 2017 року опублікував оновлення даних, у якому як фексофенадин, так і біластин були класифіковані як справді неседативні H_1-АГП згідно з класифікацією за захопленням H_1-гістамінових рецепторів. Дослідники припустили, що ймовірною причиною слабкого проникнення цих препаратів у головний мозок є активне виведення крізь гематоенцефалічний бар'єр за допомогою Р-глікопротеїну. У цій статті було наведено рисунок, який демонструє, що біластин у дозі 20 мг, а також фексофенадин у дозах 60 і 120 мг можуть вважатися неседативними (рис. 3).

Наступним некоректним твердженням було таке: «Можна побачити, що згідно з даними опублікованих досліджень фексофенадин має найнижче значення захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку». Клінічних досліджень, які передбачали би безпосереднє порівняння ступеня захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку для біластину й фексофенадину та могли би підтвердити це твердження, не існує.

Наявні клінічні дослідження, згадані в публікації, продемонстрували, що ступінь захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку для фексофенадину (120 мг) був мінімальним (-0,1%), а після застосування фексофенадину в дозі 60 мг середній кортикальний показник ступеня захоплення цих рецепторів мав від'ємне значення. Аналогічно в дослідженні з використанням позитронно-емісійної томографії, яке оцінювало захоплення H_1-рецепторів мозку біластином (20 мг), не було виявлено істотної відмінності в середньому загальному потенціалі зв'язування з H_1-гістаміновими рецепторами мозку між біластином і плацебо (0,26±0,07 проти 0,26±0,08) (Farre M. et al., 2014).

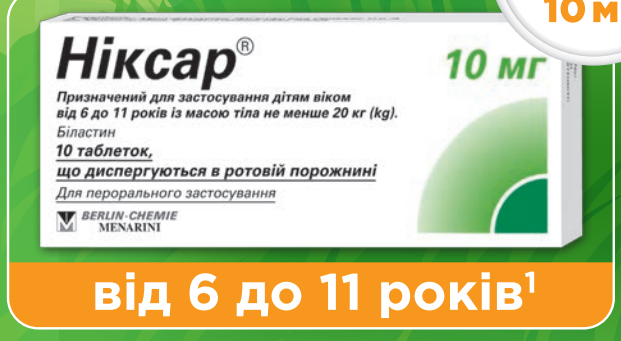
У добре контрольованих дослідженнях з використанням об'єктивних індексів було показано, що біластин не впливає на психомоторну функцію та здатність до керування транспортними засобами навіть у дозі 40 мг, яка вдвічі перевищує звичайну. Також є дані, що біластин у дозі 20 мг не підсилює гальмівної дії алкоголю на психомоторну активність і що він може бути безпечною альтернативою для пілотів. Ці результати мають значення для лікування алергічних захворювань у осіб, задіяних у видах діяльності з підвищеними вимогами до безпеки. Зокрема, Міністерство земель, інфраструктури, транспорту та туризму Японії схвалило використання біластину пілотами.

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 порожнині [1]

1 таблетка НА ДОБУ 10 мг [1]



від 6 до 11 років [1]

1 таблетка НА ДОБУ 20 мг [2]

з 12 років [2]

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 біластину 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 тією 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 функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїну застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піне, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і 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 порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушеннями функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піне, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.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 Р.П. №UA/13866/01/01. 3. https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину одноразово на добу'. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину одноразово на добу'.

UA_NIX-027-2023_V1_Print. Затверджено 31.10.2023.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

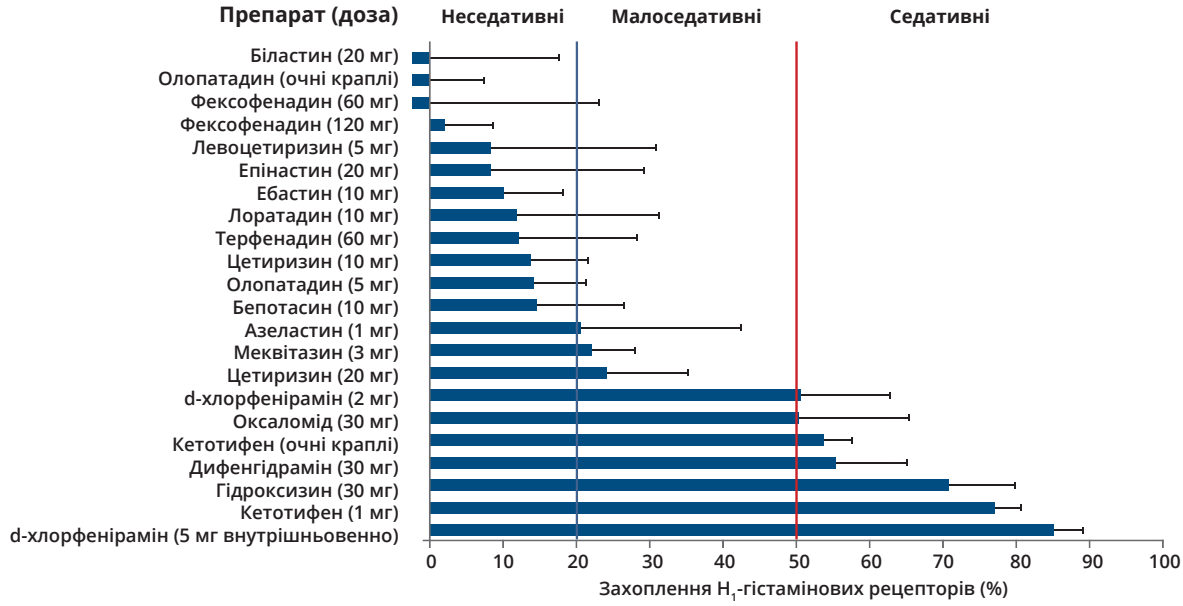


Рис. 3. Захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку для різних АГП і класифікація за седативною дією. Захоплення представлене як середнє ± стандартне відхилення у вимірах позитронно-емісійної томографії після одноразового приймання дози препарату

Як показано в контрольованих клінічних дослідженнях, біластин також вважається препаратом, що не проникає в головний мозок, і, як і фексофенадин, може розглядатися як істинний неседативний АГП.

На завершення автори підкреслили, що згідно з класифікацією, заснованою на ступені захоплення H_1-рецепторів головного мозку, як фексофенадин, так і біластин відрізняються від інших АГП другого покоління тим, що є істинно неседативними та не проникають у головний мозок.

Загалом можна дійти висновку, що різним АГП другого покоління притаманна різна вираженість седативного впливу, що може погіршувати когнітивні та психомоторні функції, а також здатність до керування транспортними засобами. Біластин швидко всмоктується, не підлягає печінковому метаболізму чи взаємодії з цитохромом Р450 (що забезпечує йому мінімальну ймовірність міжлікарських взаємодій), а також є гідрофобною речовиною та субстратом АТФ-залежного активного транспортера Р-глікопротеїну, що обмежує надходження біластину в центральну нервову систему. Позитронно-емісійна томографія показала, що біластину властива найнижча серед АГП другого покоління здатність до захоплення H_1-гістамінових рецепторів мозку. Терапевтична доза біластину (20 мг 1 раз на добу) є неседативною, не посилює гальмівного ефекту алкоголю або заспокійливих засобів, не погіршує здатності до керування автомобілем і має щонайменше еквівалентну іншим АГП другого покоління ефективність у лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки (Jáuregui I. et al., 2015). Отже, біластин характеризується відмінним профілем безпеки, що робить його пріоритетним препаратом у лікуванні алергічних хвороб.

Литература

1. *Kawauchi H., Yanai K., Wang D.-Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20 (1): 213. doi: 10.3390/ijms20010213.*
2. *García-Gea C., Martínez-Colomer J., Antonijoan R.M., Valiente R., Barbanoj M.J. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H1 antihistamine: a dose-range study in healthy volunteers with hydroxyzine and placebo as control treatments. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28: 675-685.*
3. *Conen S., Theunissen E.L., Van Oers A.C., Valiente, R., Ramaekers J.G. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. J. Psychopharmacol. 2011; 25: 1517-1523.*
4. *Jáuregui I., Ramaekers J.G., Yanai K., Farré M., Redondo E., Valiente R., Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. Expert Opinion on Drug Safety. 2015; 15 (1): 89-98. doi: 10.1517/14740338.2016.1112786.*
5. *Alshammari T.M. Drug safety: the concept, inception and its importance in patients' health. Saudi Pharm. J. 2016 Jul; 24 (4): 405-412. doi: 10.1016/j.jsps.2014.04.008.*

РЕСПІРАТОРНА ПИЛКОВА АЛЕРГІЯ: ЧИ ВОНА СПРАВДІ СЕЗОННА?

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічний риніт (АР) являє собою хронічне, опосередковане імуноглобулінами Е (IgE) запалення носоглотки, яке виникає у відповідь на інгальовані алергени довкілля. АР уражає 20-30% дорослих і 40% дітей. Симптоми АР включають свербіж у носі, чхання, ринорею та закладеність носа, а також екстраназальні прояви (сльозотечу, почервоніння, свербіж і набряк очей, свербіж піднебіння та вух). Алергенами при АР можуть виступати пилок дерев і трав, пліснява, пилові кліщі тощо.

КЛАСИФІКАЦІЯ АР

Зазвичай АР поділяють на сезонний (САР) і цілорічний (ЦАР). САР спричиняють алергени зовнішнього середовища, що з'являються в певний сезон (сезон пилкування), а ЦАР – алергени, які містяться в приміщеннях, але ця класифікація не завжди точна: наприклад, пилок трави є цілорічним алергеном у Південній Каліфорнії та Флориді. Крім того, в пацієнтів, сенсибілізованих до цілорічних алергенів, симптоми можуть спостерігатися лише протягом кількох тижнів на рік, а сенсибілізація до кількох сезонних алергенів може забезпечити цілорічну симптоматику.

У пацієнтів з АР спостерігається гетерогенна клінічна картина, яка включає моно- або полісенсибілізацію, риніт різної тяжкості та різнопланові коморбідності (рис. 1). Зміни в класичній клінічній картині АР спричинили також зміна клімату й асоційовані з нею зміни сезонів цвітіння. Посилювати або провокувати симптоми АР можуть і неспецифічні подразники на кшталт забруднення повітря. У зв'язку з переліченими чинниками Ініціатива «АР і його вплив на астму» (ARIA) запропонувала класифікацію на САР і ЦАР замінити класифікацією на інтермітивний (ІАР) і персистивний АР (ПАР). При ІАР симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень або менш ніж 4 тижні поспіль, а при ПАР – понад 4 дні на тиждень і понад 4 тижні поспіль.

ПРИЧИНИ АР

Пилок

Зерна пилку (2,5-10 мкм) є провідним причинним агентом респіраторних алергій. На кількість пилку, його поширеність і алергенність, наявність різноманітних видів пилку впливають локальний клімат, географічні параметри й особливості рослинності регіону. Алергічні реакції провокує переважно пилок трав, бур'янів і дерев. У Північній, Центральній і Східній Європі особливе значення має пилок берези, оливи та кипарису. У пацієнтів з алергією на пилок берези алергічні реакції можуть провокувати крос-реактивні алергени фруктів, овочів і горіхів.

Кількість пилку в повітрі зазвичай сягає піку через 1-3 тижні після початку сезону цвітіння, котрий у Західній Європі розпочинається наприкінці березня, в Центральній і Східній – у середині квітня, а в Північній – від кінця квітня до кінця травня. Тривалість сезону пилкування становить 2-8 тижнів залежно від температури. У Центральній і Північній Європі деякі дерева, наприклад ліщина й вільха, мають раннє пилкування (з грудня по квітень), після чого настає сезон берези та граба. Враховуючи крос-реактивність, ліщина та вільха можуть виступати праймерами сенсибілізації до алергенів пилку берези, внаслідок чого в сезон пилкування останньої симптоми стають вираженішими.

Пік пилкування трав у Європі спостерігається в червні. Зважаючи на скорочення площі луків, загальна кількість пилку знизилася, але кількість випадків сенсибілізації до пилку трави не зменшилася.

Серед пилку бур'янів АР найчастіше провокує пилок амброзії полинолистої (*Artemisia artemisiifolia*) й амброзії трироздільної (*Artemisia trifida*). Часточки пилку амброзії полинолистої мають дуже малий розмір, що дає їм змогу переміщуватися на великі відстані. Крім того, амброзія продукує дуже велику кількість пилку. Амброзія та полин мають ідентичні періоди цвітіння й високий ступінь крос-реактивності, що збільшує ймовірність алергічних реакцій. Пилкування амброзії відбувається наприкінці літа та рано восени, однак межі сезонів пилкування встановлені

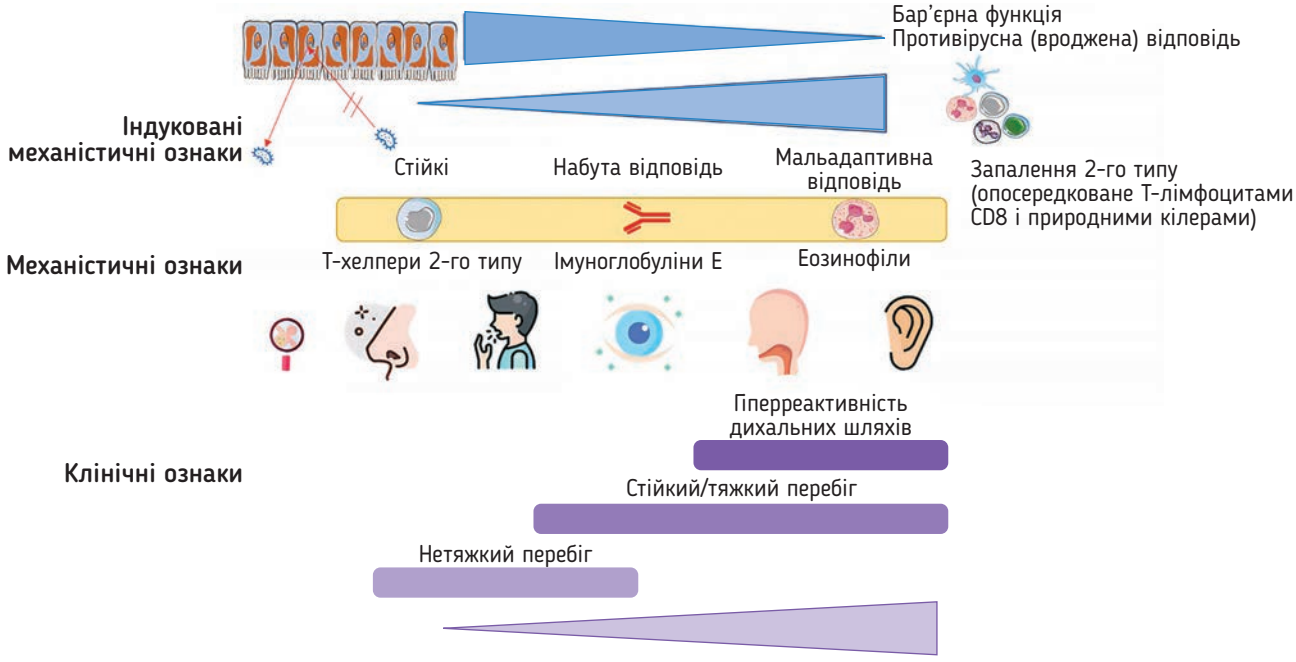


Рис. 1. Гетерогенність АР

неточно й чутливі особи майже цілорічно контактують із різним пилком.

Зміни клімату та розширення сезонів пилкової алергії

Міжурядова робоча група з питання зміни клімату (IPSS) зафіксувала зростання вмісту в атмосфері вуглекислого газу (CO_2) й інших парникових газів. Із доіндустріальних часів температура планети зросла на 1,0 °С. Зміни клімату призвели не лише до потепління, а й до підвищення рівня морів, зміни сезонів росту рослин, а також збільшили частоту екстремальних кліматичних явищ, змінили тенденції поширення інфекцій і характеристики пилкування.

Дослідження свідчать, що збільшена концентрація CO_2 спричинила підвищення алергенності пилку амброзії та більшу частоту алергічних хвороб. Зафіксовано, що за рік сумарна тривалість сезону пилкування зростає на 0,9 дня. Потепління асоціюється з більш раннім початком виділення пилку.

Забруднення повітря та його зв'язок з алергенами пилку

Забруднення повітря являє собою зміни якості та чистоти повітря під впливом природних або антропогенних викидів хімічних і біологічних речовин. На склад повітря в приміщеннях впливають полютанти зовнішнього середовища, якість й інтенсивність вентиляції, алергени приміщень і діяльність людини (куріння, приготування їжі, користування опаленням). Забруднення повітря підвищує алергенність пилку та зумовлює початок і погіршення перебігу хронічних респіраторних захворювань, зокрема АР і астми. Протягом останніх декад спалювання викопного палива та викиди індустріальних підприємств і транспортних засобів різко підвищили вміст у повітрі слідових газів й аерозолів. Дослідження продемонстрували, що полютанти зовнішнього середовища здатні хімічно модифікувати аероалергени та підсилювати симптоми алергічних захворювань. Окрім того, деякі полютанти мають безпосередній вплив на дихальну систему та взаємодіють з рослинами й грибками, збільшуючи продукцію й алергенність пилку та спор. Наприклад, амброзія росте швидше та виробляє більше пилку в міській місцевості з високою концентрацією CO_2 порівняно з умовами сільської місцевості.

ЛІКУВАННЯ АР

Лікування АР передбачає уникнення алергенів, симптоматичну терапію, застосування протизапальних препаратів, імунотерапію. Першою лінією лікування АР є пероральні антигістамінні препарати (АГП) й інтраназальні кортикостероїди (ІнКС). У пацієнтів зі стійким або середньотяжким/тяжким АР доцільне застосування таких ІнКС, як беклометазон, будесонід, циклесонід, флутиказону пропіонат, мометазону фуроат і тріамцинолону ацетонід у формі монотерапії або в поєднанні з інтраназальними АГП. У лікуванні АР застосовуються також антагоністи лейкотрієнових рецепторів монтелукаст і зафірлукаст.

Оскільки ключовим медіатором алергічних реакцій є гістамін, при АР широко застосовуються АГП. Їхні переваги включають застосування 1 раз на добу, низьку вартість і швидку потужну дію. Застосування АГП першого покоління обмежене внаслідок значного седативного впливу, тому перевагу слід віддавати

препаратам другого покоління (цетиризину, левоцетиризину, лоратадину, дезлоратадину, біластину, мізоластину, рупатадину та фексофенадину).

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

АР є поширеним респіраторним алергічним захворюванням, яке асоціюється зі значним тягарем і для окремих осіб, і для суспільства загалом. АР впливає на щоденну активність, якість сну та працездатність, а також може спричиняти розвиток коморбідних станів на кшталт астми. Раніше АР класифікували на САР і ЦАР, але точнішим є поділ на ІАР і ПАР.

Забруднення повітря викидами газів із транспортних засобів, урбанізація та вестернізований спосіб життя асоціюються зі збільшеною частотою індукованих пилком респіраторних алергій у містах порівняно із сільською місцевістю. Зміни температури та концентрації CO_2 спричинили зміни тривалості сезонів пилкування, часу вивільнення пилку, його кількості й алергенності. Пилкова мапа Європи змінюється також під впливом культурних чинників, як-от висаджування певних дерев у паркових зонах і міжнародні подорожі.

Збільшення концентрації полютантів (реактивних слідових газів, озону, азоту, оксидів сірки, кіптяви) в повітрі підвищило поширеність АР, оскільки ці полютанти модифікують не лише морфологію пилку, а і його алергенний потенціал, взаємодіючи з респіраторними алергенами й підвищуючи ризик сенсибілізації та загострення АР.

Збільшення контакту з алергенами призвело до більшого використання АГП не лише в сезон пилкування певної рослини, а й у сезони цвітіння інших рослин. Полісенсибілізація до різних видів пилку (дерев, трав, бур'янів) у поєднанні з посиленням симптомів на тлі забруднення повітря стала підґрунтям до постійного застосування АГП з метою усунення симптомів і покращення якості життя. Постійне лікування не потрібне, коли рівень забруднення повітря є низьким, а межі сезонів пилкування чітко визначені. АР необхідно лікувати своєчасно, з моменту появи перших симптомів, для того щоб уникнути загострень і розвитку коморбідних станів. Із цією метою використовуються АГП другого покоління. Пацієнтам з АР варто призначати оптимальне лікування не лише навесні, а й під час усього періоду наявності пилку в повітрі з огляду на тривалість і тяжкість симптомів.

Література

D'Amato G., Murrieta-Aguttes M., D'Amato M., Ansotegui I.J. Pollen respiratory allergy: is it really seasonal? World Allergy Organ. J. 2023 Jul 15; 16 (7): 100799. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100799.

Світлана Олександрівна ЗУБЧЕНКО, докторка медичних наук, професорка кафедри клінічної імунології та алергології ДНП «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького», член EAACI, UTIAI, Українського алергологічного товариства

ДЕЗЛОРАТАДИН У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ: СУЧАСНІ ДАНІ

Дезлоратадин належить до активних метаболітів антигістамінних препаратів (АГП) нового покоління (неседативних – нсАГП). Порівняно з іншими препаратами цієї групи дезлоратадин має показання до застосування в дітей з найбільш раннього віку – від 6 місяців у разі кропив'янки та від 1 року при алергічному риніті (АР) – завдяки відмінному балансу його ефективності й безпеки. Досвід власної практики, а також новітні публікації (2024-2025 рр.) надають цьому підтвердження.

ПІДҐРУНТЯ ДЛЯ ВИБОРУ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ЯК НСАГП

Новітні уявлення про біологію й імунологічні ефекти гістаміну [8, 15], оновлена інформація про біологію опасистих клітин [14] підтримують дорожню карту з використання АГП у лікуванні різноманітних алергічних захворювань, серед яких найпоширенішими в дитячому віці є алергічний ринокон'юнктивіт і/чи бронхіальна астма та кропив'янка з ангіоневротичним набряком або без нього [12, 19, 21].

Нещодавно проведено систематичний огляд досліджень, що містяться в базах даних Embase, Medline та Cochrane, щодо ефективності АГП у пацієнтів з АР на тлі астми. До огляду включили рандомізовані контрольовані дослідження, 6 із яких мали виключно педіатричну, 17 – частково педіатричну популяцію. Результати показали, що нсАГП мають позитивний вплив на перебіг як АР, так і астми в дітей з обома цими хворобами [20].

Оновлена інформація щодо лікування хронічної спонтанної кропив'янки продовжує визначати нсАГП як терапію першої лінії [11]. Зважаючи на те що хронічна кропив'янка виникає внаслідок багатогранної взаємодії імунологічних, неврологічних і психологічних компонентів [23], наріжним каменем у її лікуванні є нсАГП у дозах, які вчетверо перевищують стандартні [17]. Варто зауважити, що діти з хронічною кропив'янкою зазвичай навіть краще за дорослих реагують на ці препарати [4].

У сучасній редакції настанови Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), яка містить рекомендації щодо лікування IgE-опосередкованої харчової алергії, зазначається, що плани лікування мають бути специфічними для конкретного пацієнта та включати пероральний нсАГП. При цьому підкреслюється, що такий нсАГП слід рекомендувати у формі, яку пацієнт здатний ковтати (діти молодшого віку не завжди можуть ковтати таблетки) [16].

ДЕЗЛОРАТАДИН У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Низка нсАГП, зокрема лоратадин і його активний метаболіт дезлоратадин, цетиризин і його енантіомер левоцетиризин, активний метаболіт фексофенадин, отримали схвалення Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) [22]. Саме ці нсАГП є добре вивченими та широко доступними, вони пройшли достатньо тестувань і визнані як безпечні на доклінічних моделях і людях [18], що особливо важливо при застосуванні в дітей.

За даними аналізу публікацій на ClinicalTrials.gov, найбільшу частку досліджень за участю педіатричної популяції має дезлоратадин [18]. ClinicalTrials.gov – це вебсайт і онлайнова база даних Національної медичної бібліотеки США з інформацією про клінічні дослідження та їхні результати. Охоплює роботи, які з 1997 р. проводяться не тільки в усіх 50 штатах США, а й у понад 200 країнах світу [3]. Це дає підстави вибрати саме дезлоратадин для лікування алергічних захворювань у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми обстежили 150 дітей віком від 6 місяців до 18 років з різними проявами алергічних захворювань. Для усунення цих проявів як нсАГП застосовували оригінальний препарат дезлоратадину, що дозволений для використання в Європейському Союзі та в США, – Еріус® [5]. З огляду на рекомендації EAACI

щодо вибору форми випуску орального нсАГП [16] ми застосовували Еріус® у формі сиропу: для лікування кропив'янки в дітей віком від 6 до 11 місяців – по 2 мл (1 мг дезлоратадину); для лікування АР або кропив'янки в дітей віком від 1 до 5 років – по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину); віком від 6 до 11 років – по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину), віком від 12 років – по 10 мл сиропу (5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від індивідуальних особливостей перебігу хвороби в кожної дитини тривалість застосування Еріус® сиропу в нашому дослідженні становила від 3 до 98 днів. За цей час у всіх пацієнтів був досягнутий очікуваний терапевтичний ефект щодо полегшення симптомів кропив'янки (як-от свербіж і висипання) чи АР (як-от чхання, виділення з носа, свербіж, набряк і закладеність носа, а також свербіж і почервоніння очей, сльозотеча, свербіж піднебіння та кашель).

Значущих побічних явищ під час застосування нами Еріус® сиропу не спостерігалося. Отримані результати узгоджуються з даними світової літератури [1, 2, 4, 5, 7, 10, 13, 18, 20, 24].

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ПОРІВНЯНО З ІНШИМИ НСАГП

Справді, порівняно з іншими АГП дезлоратадин має менший ризик прояву небажаних ефектів. Про це свідчать і результати нещодавно опублікованого дослідження [9]. Його особливістю є, по-перше, застосування найсучасніших технологій інтелектуального аналізу. По-друге, джерелом даних стала FAERS – система звітності FDA про побічні явища при використанні всіх лікарських засобів, проданих із 2004 р. [6]. По-третє, масштаб спостережень дуже великий – 43 815 звітів FAERS про небажані ефекти різних нсАГП. Серед них більшість випадків були зареєстровані в споживачів цетиризину, левоцетиризину, лоратадину та фексофенадину [9].

Якщо розглянути серед цих даних структуру побічних явищ, то більшість повідомлень були зосереджені на сонливості. При цьому два перші місця посіли левоцетиризин і цетиризин. Ба більше, левоцетиризин асоціювався із сонним паралічем, на відміну від фексофенадину та дезлоратадину. Левоцетиризин частіше спричиняв седативний ефект порівняно з дезлоратадином і фексофенадином. А фексофенадин був тісно пов'язаний з головними болями [9].

ПОРІВНЯННЯ МОЛЕКУЛ ЗА ПАРАМЕТРАМИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Додатково на користь вибору саме дезлоратадину серед інших нсАГП вказує й дослідження 2025 р., в якому теж застосовувалися новітні технології інтелектуального аналізу, котрі здатні ефективніше та точніше аналізувати великі набори даних [22]. Для порівняння були вибрані три найсучасніші, схвалені FDA нсАГП – дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, які є активними метаболітами (перші два) або оптичним ізомером (третій) АГП другого покоління. Їхні параметри ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity), тобто профілі абсорбції, розподілу, метаболізму, виведення, токсичності, котрі відіграють важливу роль у визначенні ефективності та безпеки, оцінювалися за допомогою аналізу *in silico*. Проводилися також комп'ютерні дослідження молекулярного докінгу вказаних лігандів з IgE, H1R, IL-13 і Desmoglein-1, які є найважливішими білками, пов'язаними з алергією. Крім того, на підтримку цих аналізів були використані розрахунки DFT для з'ясування електронних і структурних властивостей досліджуваних молекул, що дає цінну інформацію про їхню реактивність, стабільність і потенційні механізми взаємодії з біологічними мішенями [22].

За вказаними показниками отримано багато подібних результатів для всіх трьох досліджених молекул. Зрештою, це було очікувано, оскільки всі три є представниками нового покоління АГП, причому всі три належать до новітньої групи похідних нсАГП (є їхніми активними метаболітами або оптичним ізомером), що забезпечує вищу ефективність і безпеку порівняно з їхніми попередниками. І все ж між собою вони мають деякі відмінності.

Зокрема, при порівнянні 6 фізико-хімічних властивостей, як-от розмір, полярність, ліпофільність, розчинність, гнучкість і насиченість, було встановлено, що дезлоратадин і левоцетиризин потрапляють в оптимальний діапазон значень за всіма критеріями, а фексофенадин – ні. Вказані властивості впливають на фармакокінетичні процеси, наприклад ADMET, тому не дивно, що й за показниками адсорбції фексофенадин відставав від інших досліджуваних нсАГП. У висновку дослідження зазначено, що молекулою з найсприятливішим значенням PAMPA був дезлоратадин [22].

Сімейство ферментів цитохрому P450 (CYP) є основною ферментною системою, яка виконує першу фазу метаболізму ксенобіотиків, тобто фармацевтичних препаратів і токсинів довкілля. Інгібування ферментів CYP є однією з основних причин

негативних фармакокінетичних лікарсько-лікарських взаємодій. Дослідження виявило: фексофенадин був найпотужнішим інгібітором CYP3A4, а левоцетиризин продемонстрував найсильніше інгібування CYP2D6, що може змінювати концентрацію препаратів, метаболізованих цими ферментами, у плазмі крові [22].

Дослідження докінгу підкреслили значну взаємодію ліганд – білок, при цьому дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин продемонстрували загалом схожу спорідненість зв'язування з білками Desmoglein-1, рецептором гістаміну H_1 людини, IgE й IL-13. Але додатковий аналіз DFT засвідчив: вищу хімічну реакційну здатність, а також вищу м'якість і нижчу твердість, що вказує на потенціал для легшої взаємодії з біологічними мішенями, демонструє дезлоратадин [22].

Отже, за сукупністю досліджених показників, які впливають на ефективність і безпеку застосування препарату, що особливо важливо для використання в педіатричній практиці, найбільше переваг має дезлоратадин.

ВИСНОВОК

Наш досвід використання дезлоратадину в дітей із 6-місячного віку показав відмінний баланс його ефективності й безпеки. Дані літератури 2024-2025 рр., у тому числі дослідження із застосуванням новітніх технологій, підтверджують доцільність вибору з-поміж інших нсАГП саме дезлоратадину.

Доведена ефективність, високий профіль безпеки, наявність рідкої лікарської форми випуску (сироп), можливість застосування лише 1 раз на добу та призначення вже з 6-місячного віку, а також незаперечна якість оригінального дезлоратадину Еріус® є додатковими найважливішими аргументами на користь вибору саме цього антигістамінного препарату для використання в педіатричній практиці.

Література

1. *Alshahrani M.Y., Zaid A., Suliman M., Bibi S., Muhammad S., urRehman S. In-silico discovery of efficient second-generation drug derivatives with enhanced antihistamine potency and selectivity. Comput. Biol. Chem. 2025; 115: 108340. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108340.*
2. *Çakmakyapan Ö., Tuğcu Demiröz F.N., Teksin Z.Ş. Preliminary study on the development of orodispersible film containing desloratadine. Turk. J. Pharm. Sci. 2025; 22 (1): 55-63. doi: 10.4274/tjps.galenos.2024.46116.*
3. *ClinicalTrials.gov [updated: 07.06.2024; cited: 05.05.2025]. Available at: https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg.*
4. *Ensina L.F., Brandão L., Netchiporouk E., Bem-Shoshan M. Managing chronic urticaria in children: an update. Curr. Allergy Asthma Rep. 2025; 25 (1): 21. Published 2025 Apr 7. doi: 10.1007/s11882-025-01202-z.*
5. *European Medicines Agency (EMA). Aerius (Desloratadine) – EPAR product information. 26.06.2009 [updated: 05.03.2025; cited: 05.05.2025]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aerius.*
6. *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. Dates of Coverage: January 2004 – present. Update Frequency: Quarterly. Cited: 05.05.2025. Available at: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database.*
7. *Ghanbari N., Eftekhari K., Samadzadeh-Mamaghani M., Sedighiyan M., Diaz D.N., Shafiei A. Comparative efficacy of mometasone nasal spray combined with different doses of desloratadine, and montelukast in childhood allergic rhinitis: a randomized clinical trial. Iran. J. Allergy Asthma Immunol. 2024; 23 (4): 366-373. Published 2024 Jul 27. doi: 10.18502/ijaai.v23i4.16211.*
8. *Heidarzadeh-Asl S., Maurer M., Kiani A., Atiakshin D., Stahl Skov P., Elieh-Ali-Komi D. Novel insights on the biology and immunologic effects of histamine: a road map for allergists and mast cell biologists. J. Allergy Clin. Immunol. 2025; 155 (4): 1095-1114. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1081.*
9. *Hu W., Li H., Zeng L., et al. Data mining in FAERS: association of newer-generation H1-antihistamines with nervous system disorders. BMC Pharmacol. Toxicol. 2024; 25 (1): 95. Published 2024 Dec 18. doi: 10.1186/s40360-024-00822-x.*
10. *Kapadia S., Nageswaramma S., Shah K., et al. The efficacy and safety of high dose (10 mg) of desloratadine (Dazit® 10) in the treatment of chronic spontaneous urticaria in India: a phase III, multicentric, open-label, single-arm study. Cureus. 2024; 16 (1): e53125. Published 2024 Jan 28. doi: 10.7759/cureus.53125.*
11. *Kolkhir P., Fok J.S., Kocatürk E., et al. Update on the treatment of chronic spontaneous urticaria. Drugs. 2025; 85 (4): 475-486. doi: 10.1007/s40265-025-02170-4.*
12. *Lakomska N., Sharikadze O., Zubchenko S. Study of clinical and laboratory characteristics of primary school age children with suspected local allergic rhinitis. Immunology and Allergology: Science and Practice. 2024; 4: 62-70. doi: 10.37321/immunology.2023.4-07.*
13. *Liu T., Mu R., Liu X. Simultaneously predicting pharmacokinetics of loratadine and desloratadine in children using a whole-body physiologically based pharmacokinetic model. J. Clin. Pharmacol. Published online August 22, 2024. doi: 10.1002/jcph.6120.*
14. *Pahima H.T., Dwyer D.F. Update on mast cell biology. J. Allergy Clin. Immunol. 2025; 155 (4): 1115-1123. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1092.*
15. *Reese I. Vermutete Histaminintoleranz – Wie vorgehen? [Suspected histamine intolerance – how to proceed?]. Dermatologie (Heidelb.). Published online March 10 2025. doi: 10.1007/s00105-025-05482-4.*
16. *Santos A.F., Riggioni C., Agache I., et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2025; 80 (1): 14-36. doi: 10.1111/all.16345.*
17. *Schwab J., Stehlin F., Muller Y.D. Physiopathologie et prise en charge de l'urticaire chronique [Physiopathology and management of chronic urticaria]. Rev. Med. Suisse. 2025; 21 (912): 642-647. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.912.642.*
18. *Specht T., Seifert R. Repurposing of H1-receptor antagonists (levo)cetirizine, (des)loratadine, and fexofenadine as a case study for systematic analysis of trials on clinicaltrials.gov using semi-automated processes with custom-coded software. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2024; 397 (5): 2995-3018. doi: 10.1007/s00210-023-02796-9.*
19. *Staubach P., Ghoreishi Y., Wagner N. Systemtherapie bei allergologischen Erkrankungen [Systemic treatment of allergies]. Dermatologie (Heidelb.). 2025; 76 (4): 211-218. doi: 10.1007/s00105-025-05483-3.*
20. *Tameeris E., Bohnen A.M., Bindels P.J.E., Elshout G. The effect of allergic rhinitis treatment on asthma control: a systematic review. NPJ Prim. Care Respir. Med. 2025; 35 (1): 4. Published 2025 Jan 17. doi: 10.1038/s41533-024-00408-4.*
21. *Tarshina K.I., Sharikadze O.V., Zubchenko S.O. Features of sensitization to food allergens in children who were on BLW supplementation. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2025; 33 (1; 52): 48-58. doi: 10.26565/2313-6693-2025-52-04.*
22. *Unsal V., Oner E., Yıldız R., Mert B.D. Comparison of new secondgeneration H1 receptor blockers with some molecules; a study involving DFT, molecular docking, ADMET, biological target and activity. BMC Chem. 2025; 19 (1): 4. Published 2025 Jan 4. doi: 10.1186/s13065-024-01371-4.*
23. *Yang S., Chen L., Zhang H., et al. Beyond the itch: the complex interplay of immune, neurological, and psychological factors in chronic urticaria. J. Neuroinflammation. 2025; 22 (1): 75. Published 2025 Mar 11. doi: 10.1186/s12974-025-03397-4.*
24. *Zwierz A., Domagalski K., Masna K., Burduk P. Maximal medical treatment of adenoid hypertrophy: a prospective study of preschool children. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Published online January 31, 2024. doi: 10.1007/s00405-024-08459-6.*

ХРОНІЧНА СПОНТАННА КРОПИВ'ЯНКА: ЯК ВИЗНАЧАТИ УСПІХ ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) – це захворювання шкіри, яке характеризується спонтанною появою пухирів та/або ангіонабряку протягом >6 тижнів.
Загалом на ХСК страждає 0,6-1,0% населення світу. Середній час від моменту появи симптомів до встановлення діагнозу становить 2 роки; діагностичний процес включає оцінку кофакторів, коморбідних станів, предикторів активності хвороби та відповіді на лікування.

Вважається, що патогенез ХСК опосередкований автоімунними механізмами, активацією опасистих клітин і подальшим вивільненням гістаміну. Виділяють три підтипи ХСК: тип I (автоалергічний; опосередкований імуноглобуліном (Ig) E), тип IIb (автоімунний; опосередкований IgG) та тип, причини якого невідомі. ХСК притаманні рецидивний перебіг і тривалість у межах 1-5 років.

Згідно з наявними алгоритмами перша лінія лікування ХСК передбачає застосування H_1-антигістамінних препаратів (АГП) другого покоління, а подальші стратегії – застосування АГП у високих дозах, омалізумабу та циклоспорину. Метою лікування ХСК є досягнення та підтримка ремісії, однак, оскільки значна частка пацієнтів не може досягти цього стану, існує потреба у визначенні успіху лікування та створенні практичних рекомендацій для його досягнення.

Проведений авторами літературний пошук виявив, що для оцінки активності ХСК використовуються шкала активності кропив'янки (Urticaria Activity Score, UAS7), шкала активності ангіонабряку (Angioedema Activity Score, AAS7), тест контролю кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT), тест контролю ангіонабряку (Angioedema Control Test, AECT), опитувальник щодо впливу хронічної кропив'янки на якість життя (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-Q2oL), дерматологічний індекс якості життя (Dermatology Life Quality Index, DLQI) й опитувальник щодо впливу ангіонабряку на якість життя (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL).

❑ *Цілі лікування*

Станом на сьогодні засобів для повного усунення ХСК не існує; наявні засоби спрямовані на контроль активності хвороби та профілактику рецидивів. Загалом цілями лікування є досягнення контролю над симптомами, тобто оцінка за UAS7 на рівні 0, і нормалізація якості життя. Значна кількість пацієнтів не досягає їх, тому виникає запитання, чи є ці цілі адекватними.

Парадигма «пристосувати, оцінити, діяти» передбачає постійну періодичну оцінку перебігу хвороби пацієнта за допомогою тесту контролю кропив'янки з метою адаптації лікування (рис. 1).

Тест контролю кропив'янки являє собою опитувальник із чотирьох запитань, який дає змогу розподілити пацієнтів на групи повністю контрольованої, добре контрольованої та неконтрольованої хвороби (рис. 2).

Ключова ознака ХСК – непередбачуваність рецидивів висипів та інтенсивності свербежу; це значно погіршує якість життя пацієнтів і негативно впливає на їхній комфорт, щоденну активність і сон. Відповідно, метою лікування можна вважати усунення свербежу, печіння та висипів. За даними опитування DERMLINE, близько половини пацієнтів із кропив'янкою взагалі не задоволені, не задоволені або незначно задоволені поточним лікуванням у зв'язку з відсутністю відповіді або побічними ефектами. Пацієнти також зазначили, що їхній лікар не розуміє істинного емоційного та фізичного тягаря ХСК.

Вибір правильного лікування та перехід на інше лікування є багатофакторним рішенням,

Рис. 1. Парадигма «пристосувати, оцінити, діяти» (Міжнародні рекомендації EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI з ведення кропив'янки, 2022)

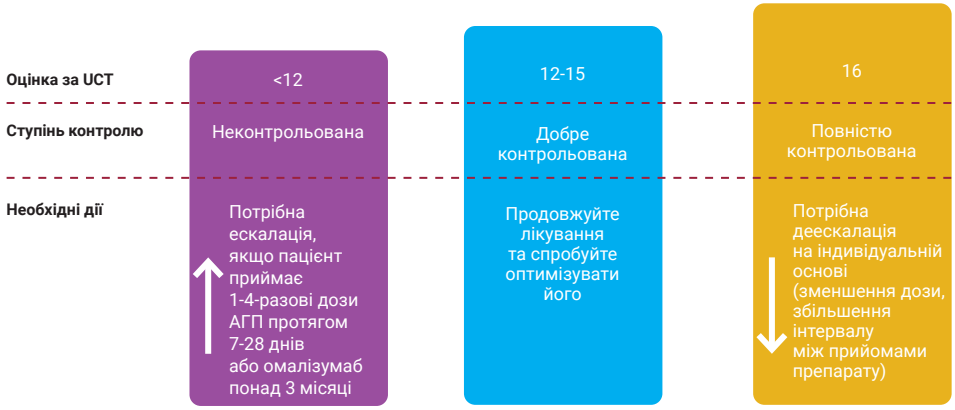


Рис. 2. Оцінка стану пацієнта за тестом контролю кропив'янки (Міжнародні рекомендації EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI з ведення кропив'янки, 2022)

під час прийняття котрого слід керуватися наявними рекомендаціями, хоча, на думку деяких лікарів, рекомендації надмірно спрощують складну природу ХСК. Окрім того, патофізіологія ХСК вивчена не повністю й не всі лікарі погоджуються з автоімунною природою цієї хвороби, що призводить до відмінностей у підходах до лікування.

Наразі узагальненого підходу treat-to-target (лікування до встановленої мети) для ХСК не існує. Запропоновано, наприклад, досягати та зберігати контроль над симптомами хвороби (оцінка ≤6 за UAS7) або досягати ремісії (оцінка 0 за UAS7). Хоча UAS7 є цінним показником активності хвороби, для оцінки впливу всіх її аспектів потрібно враховувати результати лікування, котрі оцінює сам пацієнт.

❑ *Клінічні та лабораторні біомаркери, що враховуються при прийнятті рішень*

У клінічній практиці дедалі частіше використовуються різноманітні біомаркери, деякі з яких асоціюються з наслідками лікування для пацієнта. Наприклад, значна тривалість хвороби пов'язана з недостатньою відповіддю на стандартні дози АГП, коморбідна хронічна індукована кропив'янка – з пізнім початком хвороби (після 45 років), непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів, ангіонабряком і рецидивним перебігом. У дослідженні за участю 549 пацієнтів із ХСК у 20,2% спостерігалася коморбідна хронічна індукована кропив'янка. Ця підгрупа пацієнтів потребувала вищих доз АГП, крім того, через 5 років лікування стійка симптоматика кропив'янки спостерігалася в більшої кількості хворих цієї групи порівняно з пацієнтами виключно з ХСК (Curto-Barredo L. et al., 2018).

Що стосується лабораторних біомаркерів, то тяжкий перебіг хвороби асоціюється з підвищеними рівнями С-реактивного білка та D-димеру. Біомаркери також застосовуються для диференційної діагностики ХСК типу IIb, яка асоціюється з тяжчим перебігом хвороби. Кропив'янка типу IIb характеризується низьким рівнем IgE, підвищеним умістом антитіл до тиреопероксидази класу IgG, позитивним тестом на вивільнення гістаміну базофілами, позитивним шкірним тестом з автологічною сироваткою, наявністю автоантитіл anti-FcεRI класу IgG, базо- й еозинопенією. Незадовільна відповідь на АГП асоціюється з підвищеними рівнями С-реактивного білка та D-димеру, а незадовільна відповідь на омалізумаб – із низьким рівнем IgE, базо- й еозинопенією, підвищеним умістом антитіл до тиреопероксидази. Позитивний тест на вивільнення гістаміну базофілами теж пов'язаний із незадовільною відповіддю на омалізумаб і хорошою відповіддю на циклоспорин.

❑ *Кінцеві точки та цілі лікування, що застосовувалися в ключових клінічних дослідженнях*

У ключових клінічних дослідженнях АГП і біологічних препаратів найчастіше використовуваними первинними та вторинними кінцевими точками були зміни в оцінці за UAS7 порівняно з вихідним рівнем. Також часто оцінювалися зміни за шкалою тяжкості свербежу протягом тижня (Itch Severity Score, ISS7) і загальною шкалою тяжкості кропив'янки.

Вторинні кінцеві точки були різноманітними та включали зміни в оцінці якості життя за опитувальником DLQI, час до досягнення мінімального клінічно значущого зниження оцінки за ISS7, частку пацієнтів з оцінкою ≤6 за UAS7. Для оцінки життя пацієнтів із кропив'янкою існує спеціалізований опитувальник, який радять застосовувати наявні рекомендації (CU-Q2oL), однак у дослідженнях частіше використовується анкета DLQI, ймовірно, у зв'язку з тим, що лікарі краще з нею ознайомлені.

Загалом кінцеві точки в дослідженнях фокусуються на ефективності препаратів, натомість оцінка якості життя та показники, пов'язані з інтенсивністю ангіонабряку, застосовуються рідко. Критерієм хорошої відповіді на лікування є оцінка ≤6 за UAS7.

❑ *Чи переносяться цілі лікування, використані в клінічних дослідженнях, у реальну практику?*

Ми спостерігаємо значну розбіжність між рекомендаціями, дизайном клінічних досліджень

і реальною практикою. У систематичному огляді J.A. Bernstein і співавт. (2018), присвяченому застосуванню омалізумабу при ХСК, було з'ясовано, що найчастіше використовується шкала активності кропив'янки (UAS або UAS7). Натомість тест контролю кропив'янки (UCT) використовувався лише в 1,2% досліджень, а опитувальники щодо якості життя DLQI та CU-Q2oL – у 7,1 й 6,0% відповідно.

Дослідження AWARE та ASSURE-CSU продемонстрували, що клінічна практика дедалі частіше включає методи оцінки успішності лікування, рекомендовані керівними вказівками. Наприклад, у дослідженні AWARE тягар ХСК оцінювали за контролем симптомів (UAS7 і AAS), контролем хвороби (UCT), якістю життя (DLQI, CU-Q2oL, AE-QoL) і продуктивністю праці (за опитувальником щодо продуктивності праці та порушень активності WPAI – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire). Проте це дослідження виявило, що менш ніж $^1/_3$ пацієнтів, яких слід було перевести на третю лінію терапії, не були переведені. Це може свідчити або про недостатню інтеграцію рекомендацій у клінічну практику, або про відсутність чітких вказівок щодо ескалації терапії.

❑ *Проблеми впровадження визначень цілей та успіху лікування в клінічну практику*

Відповідно до поточних рекомендацій цілями лікування ХСК є досягнення оцінки за UAS7 на рівні 0 балів, повний контроль хвороби (оцінка за UCT на рівні 16 балів) і нормалізація якості життя. Однак цілі за UAS7 та UCT не відображають реалій ведення цих пацієнтів і складності ХСК. Окрім того, рекомендації не встановлюють критеріїв нормалізації якості життя, тому існує потреба в чіткіших визначеннях.

Для оцінки покращення стану пацієнта інформативними можуть бути найменші клінічно значущі зміни, наприклад оцінка ≤6 за UAS7 і ≥12 за UCT (або збільшення від вихідного рівня щонайменше на 3 бали).

Хоча 43-59% пацієнтів із ХСК мають ангіонабряки, показники їхньої тяжкості (AAS, AECT, AE-QoL) застосовуються рідко. Імовірно, лікарі використовують із цією метою нестандартизовану власну оцінку.

Оскільки клінічні та лабораторні показники можуть допомогти в прогнозуванні тривалості й тяжкості ХСК, а також відповіді на лікування, лікарів потрібно своєчасно сповіщати про інформативні біомаркери. Застосування маркерів прогнозу може значно впливати на прийняття рішень.

❑ *Рух у напрямку універсального визначення успіху лікування*

Наявна література практично не вказує, що саме варто вважати успіхом лікування. Метою терапії була й залишається ремісія, однак цей термін може бути багатозначним і означати, наприклад, відсутність пухирів і ангіонабряку протягом останніх 3 місяців за відсутності лікування; частку пацієнтів, яким, на їхню думку, вдалося повністю вилікувати ХСК; відсутність кропив'янки протягом щонайменше 4 тижнів без фармакотерапії; відсутність лікування кропив'янки протягом щонайменше 1 року.

Залишаються й інші невирішені питання: чи є ремісія постійною, чи тимчасовою, який проміжок часу пацієнтам потрібно провести без лікування для діагностики ремісії, чи можуть біологічні препарати забезпечувати стійку ремісію тощо. Нещодавній консенсусний документ визначив ремісію як повну відсутність ознак або симптомів хвороби за відсутності лікування протягом 2 тижнів для стандартних доз АГП, 4 тижнів для підвищених доз АГП та 3-6 місяців для біологічних препаратів. Однак упровадження цього визначення залишається проблемою. Наприклад, скасування омалізумабу може призвести до клінічного погіршення навіть через 6 місяців.

Іншою проблемою є відсутність чітких рекомендацій щодо того, коли варто знижувати інтенсивність лікування. У наявних керівних вказівках єдиним критерієм цього є оцінка за тестом контролю кропив'янки.

Існує також потреба в чіткому визначенні рецидиву. Нині рецидив визначають як повторну появу симптомів щонайменше через 6 місяців після скасування контрольного лікування та відновлення попередньої симптоматики кропив'янки, але виникає питання, чи не є цей стан епізодом нової хвороби.

Наостанок, для визначення успіху лікування слід застосовувати показники якості життя пацієнта, враховуючи не лише зменшення тягаря ХСК, а й побічні ефекти препаратів, потребу в уживанні кількох медикаментів, у тому числі з профілактичною метою.

ВИСНОВКИ

Перед тим як сформулювати універсальне визначення успіху лікування, слід дати відповідь на декілька запитань. Існує потреба в термінологічному визначенні ремісії та рецидиву, а також у створенні рекомендацій щодо зниження інтенсивності лікування. Крім того, слід визначати вплив ХСК на якість життя пацієнта, бажано протягом тривалого часу.

Література

Armstrong A.W., Soong W., Bernstein J.A. Chronic spontaneous urticaria: how to measure it and the need to define treatment success. Dermatol. Ther. (Heidelb.). 2023; 13: 1629-1646. doi: 10.1007/s13555-023-00955-7.

ГІСТАМІН-ОПОСЕРЕДКОВАНІ АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ: ТЕРАПЕВТИЧНА РОЛЬ, БЕЗПЕКА Й КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕТИРИЗИНУ В СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЇ ТА ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Розвиток алергії є багатофакторним процесом, що починається під час сенсибілізації, коли певні алергени спричиняють утворення антитіл класу імуноглобулінів (Ig) E. Ці антитіла, зв'язуючись з високоафінними рецепторами, розташованими на тучних клітинах, базофілах і антигенпрезентувальних клітинах, зумовлюють їхню дегрануляцію з вивільненням низки медіаторів, зокрема гістаміну. Цей процес запускає реакції негайної гіперчутливості, що проявляються типовими симптомами алергії.

Індукція алергічного запалення значною мірою залежить від Т-хелперів 2-го типу, які секретують інтерлейкін-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 та ІЛ-13, що спричиняють еозинофілію, секрецію слизу й залучення запальних клітин, посилюючи таким чином алергічну реакцію. Еозинофіли й тучні клітини відіграють ключову роль у запуску та прогресуванні алергічних реакцій, при цьому гістамін є одним з головних медіаторів гострої фази гіперчутливості. Вивільнення гістаміну з гранул тучних клітин і його подальше зв'язування з H_1-рецепторами запускає каскад реакцій, що зрештою призводить до скорочення гладких м'язів, підвищення судинної проникності та розвитку основних симптомів алергії (свербіж, шкірний висип, бронхоконстрикція й набряк тканин).

З метою лікування алергічних захворювань (АЗ) застосовуються антигістамінні препарати (АГП), зокрема цетиризин. Цей антагоніст H_1-рецепторів другого покоління ефективно зменшує вираженість ефектів гістаміну та полегшує симптоми алергії (свербіж, набряк, ринорею), не спричиняючи седативного ефекту, який часто спостерігається при застосуванні АГП першого покоління. Дослідження продемонстрували ефективність цетиризину не лише за типових проявів АЗ, як-от алергічний риніт (АР) і кропив'янка, але й за інших форм алергії, зокрема харчової алергії (ХА), атопічного дерматиту (АД) й алергічного кон'юнктивіту (АК). Цетиризин продемонстрував сприятливий профіль безпеки при тривалому застосуванні, що робить його придатним для широкого кола пацієнтів із хронічними АЗ.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЦЕТИРИЗИНУ

Після перорального приймання цетиризин швидко абсорбується в кишківнику; максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 1-2 години. Для цетиризину відсутня різниця в обсязі абсорбції між станом натще та після їди, хоча наявність їжі може прискорювати всмоктування. Близько 90% препарату зв'язується з альбуміном та іншими білками плазми крові. Пероральний цетиризин швидко проникає в грудне молоко та слізну рідину, але погано проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Виведення цетиризину здійснюється переважно із сечею (70% прийнятої дози) та калом.

ФАРМАКОДИНАМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЦЕТИРИЗИНУ

Цетиризин, карбоксильний метаболіт гідроксизину, є цвітер-іоном, що пояснює деякі його властивості, зокрема обмежену здатність до біотрансформації, низьку або помірну ліпофільність, високу здатність до утворення водневих зв'язків

та обмежене проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цетиризин є надзвичайно селективним антагоністом гістамінових H_1-рецепторів, який має мінімальну афінність до інших типів рецепторів (адренергічних, серотонінергічних).

У дорослих без атопії та з атопією, а також у педіатричних пацієнтів пероральне застосування цетиризину в дозі 10 мг один або декілька разів пригнічувало реакції у вигляді пухирів і почервоніння, спричинені гістаміном. Окрім того, цей препарат продемонстрував вищу ефективність порівняно з іншими АГП, зокрема лоратадином та ебастином. Ефекти цетиризину зберігаються щонайменше 24 години, досягаючи піку через 4-8 годин після приймання. Дози цетиризину 5-20 мг забезпечують дозозалежний захист від гістамін-індукованих респіраторних реакцій. Попри повідомлення про сонливість у деяких клінічних дослідженнях, застосування цетиризину в дозі 10 мг 1 р/добу зазвичай не порушує функціонування центральної нервової системи. Цетиризин не впливає на когнітивну функцію дорослих, поведінку педіатричних пацієнтів і психомоторні функції. Завдяки зв'язуванню з гістаміновими H_1-рецепторами цетиризин ефективно зворотно блокує більшість ефектів гістаміну.

МЕХАНІЗМ ДІЇ ЦЕТИРИЗИНУ

Хоча АГП другого покоління є похідними АГП першого покоління, вони мають більше переваг, оскільки спричиняють менше седативних і антихолінергічних ефектів. Цетиризин, що являє собою рацемічну суміш R- та S-енантіомерів, є похідним гідроксизину. Він не метаболізується в печінці та не взаємодіє з індукторами чи інгібіторами системи цитохрому P450 (CYP). При застосуванні цетиризину в дозах, що перевищують рекомендовану до 6 разів, змін на електрокардіограмі виявлено не було. З віком пацієнта чи при розвитку ниркової або печінкової недостатності потрібне корегування дози.

Діючи на H_1-рецептори, цетиризин індукує зсув рівноваги в неактивний стан шляхом зшивання ділянок на трансмембранних доменах IV та VI рецепторів, стабілізуючи останній у неактивній формі (рис.). Оскільки АГП діють на рецептор у протилежний спосіб порівняно з гістаміном, рекомендованим терміном для опису цих препаратів є саме «АГП», а не «антагоністи гістаміну».

Цетиризин широко застосовується для лікування гістамін-опосередкованих алергічних станів завдяки високій селективності до H_1-рецепторів і мінімальним седативним ефектам порівняно з АГП першого покоління. У клінічній практиці цетиризин може комбінуватися з іншими АГП, кортикостероїдами, антагоністами лейкотрієнових рецепторів,

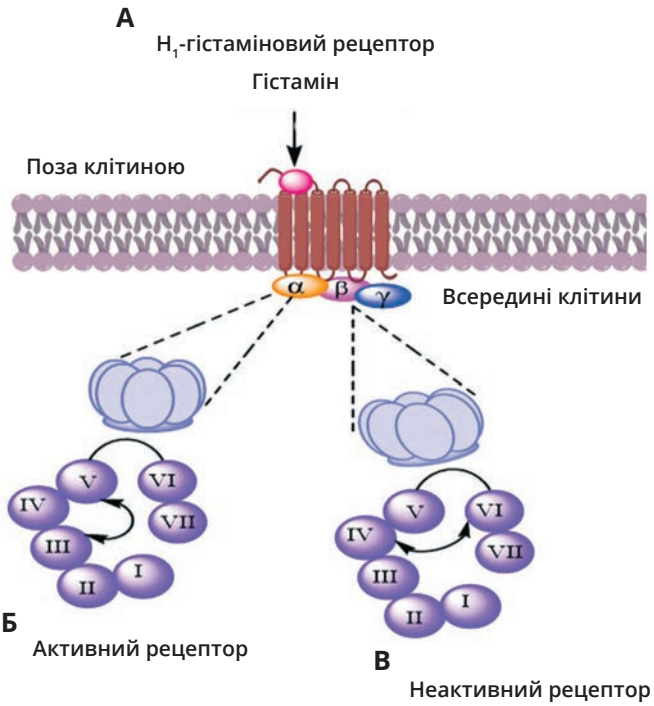


Рис. Сім трансмембранних доменів H_1-рецептора в клітинній мембрані: А – гістамін потрапляє в ядро рецептора; Б – активний рецептор (зв'язування з III та IV доменами); В – неактивний рецептор (зв'язування з IV та VI доменами)

а також біологічними засобами з метою покращення терапевтичних результатів, особливо в пацієнтів, які не реагують на монотерапію.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕТИРИЗИНУ В ЛІКУВАННІ НОВІТНІХ АЗ

Зростання частоти АЗ у всьому світі призвело до визнання їх значущими проблемами громадського здоров'я. Традиційно лікування АЗ було зосереджене на АР, бронхіальній астмі (БА) та кропив'янці. Однак інші АЗ, як-от ХА, АД, гіперчутливість, спричинена лікарськими препаратами, й АК, привертають дедалі більше уваги через свою складність, хронічний перебіг і розширення спектра алергенів. Епідеміологічні дані нових великих досліджень засвідчують стрімке зростання частоти цих форм патології, особливо в розвинених країнах і країнах, що розвиваються. Це зумовлено такими факторами, як зміни довкілля, харчові звички та порушення в роботі імунної системи. Цетиризин застосовується для лікування різних форм АЗ.

Цетиризин у разі ХА

ХА є IgE-опосередкованою реакцією гіперчутливості, яка може проявлятися у вигляді легкої кропив'янки або, в тяжких випадках, анафілаксії.

У клінічних дослідженнях цетиризин продемонстрував ефективність у зменшенні симптомів алергічних реакцій на поширені харчові алергени, як-от арахіс, молоко та морепродукти, завдяки стабілізації тучних клітин і зниженню інтенсивності реакцій, опосередкованих гістаміном. Роль цетиризину в запобіганні прогресуванню легких реакцій до анафілаксії залишається предметом активних досліджень: хоча цетиризин може зменшувати такі симптоми, як шкірні висипання та шлунково-кишковий дискомфорт, його слід застосовувати разом з іншими методами лікування, як-от адреналін, у разі небезпечних для життя алергічних реакцій.

Цетиризин у разі АД

АД – це хронічне запальне захворювання шкіри, за якого цетиризин продемонстрував потенційні терапевтичні переваги. Доведено ефективність цетиризину в зменшенні свербежу в пацієнтів з АД шляхом інгібування гістамін-опосередкованих реакцій і зниження рівнів запальних маркерів (ІЛ-4 й ІЛ-13). Клінічні дослідження підкреслюють позитивний ефект цетиризину в дітей з АД: в цьому випадку препарат сприяє зменшенню частоти та тяжкості загострень без спричинення седації. Також були досліджені довготривалі схеми лікування АД з використанням цетиризину, які продемонстрували сприятливий профіль безпеки з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Цетиризин у разі АК

Встановлено, що цетиризин є ефективним у лікуванні як сезонного, так і цілорічного АК. Дія цього препарату полягає в зменшенні спричинених гістаміном вазодилатації та підвищеної проникності капілярів у тканинах кон'юнктиви, що сприяє полегшенню очних симптомів. Недавні рандомізовані контрольовані дослідження показали, що цетиризин, використаний як допоміжна терапія разом з топічними АГП, забезпечує швидше полегшення симптомів і триваліший захисний ефект від впливу алергенів порівняно з монотерапією місцевими препаратами.

Цетиризин у разі алергії на фармакопрепарати

Алергії на фармакопрепарати, зокрема на антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати та біологічні засоби, переважно зумовлені негайними механізмами розвитку гіперчутливості, хоча деякі з них можуть розвиватися за механізмами розвитку уповільненого типу. Було встановлено, що цетиризин є ефективним засобом для лікування легких і помірних алергічних реакцій на ліки, особливо в умовах стаціонару, де його швидкий початок дії є корисним для невідкладної терапії. При тяжких реакціях (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) може виникати потреба в імуносупресивній терапії.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЦЕТИРИЗИНУ

Цетиризин добре переноситься, однак, як і будь-який лікарський засіб, може зумовлювати побічні ефекти. Зокрема, деякі пацієнти можуть відчувати легку або помірну сонливість, хоча цетиризин є менш седативним, аніж АГП першого покоління. Зниження салівації може спричинити відчуття сухості в роті, що є поширеним побічним ефектом усіх АГП. У деяких осіб можуть виникати головний біль або запаморочення, а рідко – висип, свербіж або ангіоневротичний набряк. У деяких випадках тривале застосування цетиризину асоціюється зі шлунково-кишковими побічними ефектами, як-от нудота, блювання, абдомінальний біль тощо. Ці явища зазвичай мають легкий і тимчасовий характер.

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ЦЕТИРИЗИНУ

Профіль безпеки цетиризину, зокрема за тривалого застосування, добре вивчений у численних клінічних випробуваннях та обсерваційних дослідженнях тривалістю від кількох місяців до понад 1 року за участю різних категорій пацієнтів. Продемонстровано, що щоденне застосування цетиризину протягом термінів до 12 місяців добре переноситься та не спричиняє істотних побічних ефектів, потужніших за ті, що спостерігалися під час короткострокового лікування.

На відміну від АГП першого покоління, котрі можуть втрачати ефективність за тривалого приймання, цетиризин зберігає свою терапевтичну дію із часом. Стабільна ефективність цетиризину пояснюється його селективною блокадою H_1-рецепторів і мінімальним проникненням у центральну нервову систему, що допомагає зберігати терапевтичні властивості та зменшувати побічні ефекти, зокрема седативний вплив. Така стабільність ефекту обґрунтовує доцільність використання цетиризину при тривалому лікуванні АЗ.

ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

Тривале застосування цетиризину пов'язане з покращенням якості життя в пацієнтів із хронічними АЗ. Дослідження показали, що неседативний профіль цетиризину, на відміну від АГП першого покоління, позитивно впливає на щоденне функціонування пацієнтів та їхнє загальне самопочуття. Відсутність вираженої седативної дії дає пацієнтам змогу зберігати звичну активність і працездатність,

що сприяє кращому дотриманню терапії та вищій задоволеності лікуванням.

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

Діти

Цетиризин дозволений до застосування в немовлят із 6-місячного віку, і довготривалі дослідження підтверджують його безпеку й ефективність у контролі алергічних симптомів у цій віковій групі. Дозування корегується залежно від маси тіла, а для забезпечення належного терапевтичного рівня препарату та мінімізації побічних ефектів рекомендовано постійний моніторинг.

Пацієнти літнього віку

Вікові зміни функції нирок можуть впливати на фармакокінетику цетиризину в осіб похилого віку. Тривале застосування препарату в цій популяції потребує корекції дози та ретельного контролю функції нирок з метою запобігання кумуляції препарату й потенційній токсичності. Клінічні дослідження свідчать, що за умови належного підбору дози цетиризин залишається безпечним і ефективним у літніх пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Оскільки цетиризин виводиться переважно нирками, його кліренс істотно знижується в осіб з нирковою недостатністю. Тривале застосування в цій категорії хворих потребує корекції дози та регулярного моніторингу функції нирок, щоб уникнути надмірного накопичення препарату. Наявні дані свідчать, що при належній корекції дози цетиризин є безпечним для тривалого застосування в пацієнтів з порушеною нирковою функцією.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Хоча метаболізм цетиризину в печінці мінімальний, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки рекомендовано застосовувати його з обережністю. Незважаючи на обмеженість довгострокових досліджень у цій популяції, наявні дані свідчать, що за умови належного корегування дози та моніторингу цетиризин можна застосовувати абсолютно безпечно.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕТИРИЗИНУ В ЛІКУВАННІ АЛЕРГОПАТОЛОГІЇ

Персоналізоване лікування алергопатології з використанням фармакогеноміки

Досягнення в галузі фармакогеноміки відкривають значні можливості для оптимізації терапії цетиризином. Ефективність і профіль безпеки цетиризину, а також потреба в корекції дози чи вибір альтернативної терапії можуть залежати від генетичних варіацій у рецепторах гістаміну та ферментах метаболізму лікарських засобів, зокрема з родини цитохрому P450 (CYP). Із часом використання генетичних маркерів для менеджменту терапії дозволятиме розроблення персоналізованих стратегій ведення осіб із АЗ, зменшуючи побічні ефекти та підвищуючи ефективність лікування, особливо в пацієнтів з унікальними метаболічними профілями або тяжкими формами алергії.

Комбінація з імунотерапією та біологічними препаратами

Хоча цетиризин ефективно контролює симптоми, опосередковані гістаміном, його здатність впливати на імунну відповідь є обмеженою. Поєднання цетиризину з алергенспецифічною імунотерапією та біологічними препаратами, що впливають на ключові імунні шляхи, відкриває нові можливості для комплексного лікування алергопатології. Наприклад, імунотерапія, котра десенсибілізує імунну систему до конкретних алергенів, може застосовуватися разом із цетиризином для зменшення вираженості негайних алергічних симптомів під час процесу десенсибілізації. Своєю чергою, біологічні препарати, як-от омалізумаб та інші моноклональні антитіла, що інгібують IgE або інші імунні медіатори, демонструють синергічну ефективність у поєднанні з цетиризином. Таке комбіноване лікування наразі перебуває на стадії клінічних досліджень, попередні результати яких свідчать про покращення ефективності та задоволеності пацієнтів, особливо в тяжких або рефрактерних випадках АР, БА й АД.

Профілактичне застосування цетиризину в управлінні алергіями

Профілактичне використання цетиризину є перспективним напрямом у запобіганні алергічним реакціям у групах підвищеного ризику, зокрема серед осіб, що зазнають професійного впливу алергенів або мають сезонну алергію. Регулярне превентивне застосування цетиризину в періоди високої концентрації алергенів може зменшити тяжкість проявів АЗ завдяки постійному блокуванню H_1-рецепторів. Такий підхід може бути особливо корисним за сезонного АР і БА, коли превентивна терапія дає можливість уникнути застосування кортикостероїдів та інших агресивніших методів лікування. Крім того, довгострокове профілактичне застосування цетиризину може потенційно запобігати розвитку сенсибілізації до алергенів, або розширенню її спектру, особливо серед дітей, схильних до розвитку АЗ.

ЦЕТИРИЗИН ЯК ДОПОМІЖНИЙ ЗАСІБ У РАЗІ АНАФІЛАКСІЇ ТА БА

Цетиризин привертає дедалі більшу увагу як допоміжний засіб у лікуванні анафілаксії та БА. У разі анафілаксії цетиризин може забезпечити контроль вторинних симптомів після введення адреналіну, зокрема кропив'янки, ангіоневротичного набряку та залишкових симптомів, спричинених гістаміном. У дослідженнях, присвячених двофазній анафілактичній реакції, тобто повторному виникненню симптомів із затримкою, цетиризин показав свою перспективність у запобіганні вторинним алергічним проявам. Окрім того, при алергічній астмі цетиризин може забезпечити додатковий контроль над гістамін-індукованим бронхоспазмом, доповнюючи дію бронхолітиків та інгаляційних кортикостероїдів. Нові дані свідчать, що цетиризин може знижувати частоту й тяжкість загострень БА, особливо у випадках, зумовлених впливом зовнішніх аероалергенів.

ВИСНОВКИ

Цетиризин зарекомендував себе як важливий терапевтичний засіб в усуненні гістамін-опосередкованих симптомів алергічних реакцій завдяки своїй потужній і вибірковій антагоністичній дії на H_1-рецептори. Цей АГП є дієвим у разі ХА, АД, АК та медикаментозної алергії. Добре вивчені фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості цетиризину, зокрема швидке всмоктування, висока вибірковість до H_1-рецепторів і мінімальний седативний ефект, роблять його широко застосовуваним препаратом. Здатність цетиризину запобігати розвитку гістамін-індукованому запалення й відповідних проявів АЗ без значного впливу на центральну нервову систему підкреслює його перевагу над АГП першого покоління. Цетиризин демонструє стабільну ефективність і безпечність у лікуванні АЗ як у дітей, так і в дорослих і є придатним для тривалого застосування. У подальших дослідженнях слід зосередити увагу на персоналізованих підходах до призначення цетиризину з урахуванням генетичних варіацій, а також на його профілактичне застосування в групах високого ризику. В умовах глобального зростання захворюваності на алергії роль цетиризину як ключового АГП залишатиметься важливою, а продовження досліджень допоможе оптимізувати його клінічне використання при різних АЗ.

Література

Ghosh S., Debnath I., Bhunia S., et al. A review on mechanism of histamine mediated allergic reactions: therapeutic role, safety, and clinical efficacy of cetirizine in modern allergy and other diseases management. Biomed. Pharmacol. J. 2025; 18 (1).

V БРАЗИЛЬСЬКИЙ КОНСЕНСУС З РИНІТУ (ОНОВЛЕННЯ 2024 РОКУ)

Частина 2

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

❖ *Немедикаментозне лікування*

Уникнення впливу алергенів і гігієна навколишнього середовища

Алергени кліщів домашнього пилу переносяться у великих частинках, які швидко осідають на поверхнях, тому використання очищувачів повітря має обмежений вплив на їх контроль. Використання захисних чохлів для матраців і подушок (з порами <10 мікронів) запобігає проникненню пилових кліщів та їхніх алергенів. Також корисними є щотижневе прання постільної білизни в гарячій воді, підтримання вологості в приміщенні на рівні ≤45%, регулярне прибирання.

Алергени домашніх тварин, навпаки, довго залишаються зваженими в повітрі (дрібними частинками), навіть за незначного руху в навколишньому середовищі. Серед екологічних заходів, спрямованих на контроль алергенів домашніх тварин, є відмова від утримання тварини. Альтернативними заходами буде утримання тварини за межами спальні, використання очищувачів повітря з HEPA-фільтрами.

Зменшити кількість *алергенів плісняви* можливо при забезпеченні вентиляції, сонячного середовища та контролю вологості в приміщеннях з очищенням видимих осередків плісняви.

Промивання носа фізіологічним розчином – недорогий, практичний і добре переносимий метод, що сприяє очищенню носових порожнин, їх зволоженню, видаленню запальних медіаторів і алергенів, покращенню мукоциліарного кліренсу та якості життя.

Гіпотонічний та ізотонічний сольові розчини забезпечують очищення, зволоження, помірний протинабряковий ефект і найкомфортніші у використанні. Гіпертонічні розчини (>0,9%, найчастіше 2-3%) мають сильніший протинабряковий ефект і краще зволожують слизову. Проте застосування їх у пацієнтів без набряку та/або протягом тривалого періоду може спричинити зневоднення й подразнення слизової оболонки.

❖ *Медикаментозне лікування*

1. ***Антигістамінні препарати (анти-H_1)*** вважаються засобами першої лінії в лікуванні алергічного риніту (АР). Вони перешкоджають дії гістаміну на сенсорні нервові закінчення, парасимпатичній рефлекторній стимуляції секреції залоз, розширенню судин і підвищенню післякапілярної проникності, ефективно полегшуючи основні симптоми ранньої (негайної) стадії АР, як-от свербіж у носі, чхання, ринорея та пов'язані з ними очні симптоми. Проте вони мають незначний вплив на закладеність носа, яка є характерним симптомом пізньої стадії хвороби.

Сучасні клінічні настанови наголошують на пріоритетності використання неседативних препаратів другого покоління в усіх вікових групах через їхній кращий профіль безпеки та терапевтичної ефективності. До основних представників цього покоління належать: цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, ебастин, біластин, рупатадин.

Важливе місце посідають також *місцеві (назальні й очні) антигістамінні препарати*. Основними представниками місцевих антигістамінних препаратів є азеластин, олопатадин і левокабастин.

2. ***Деконгестанти.*** Із *системних деконгестантів* найчастіше використовуються псевдоефедрин і фенілефрин. Обидва є судинозвужувальними симпатоміметиками, які відрізняються своєю селективністю до адренорецепторів. За системної дії вони можуть призвести до таких побічних ефектів, як безсоння, головний біль, нервозність, тривожність, тремор, прискорене серцебиття, затримка сечовипускання, підвищення артеріального тиску й інші небажані ефекти. Цим зумовлене використання системних деконгестантів як короткострокового лікування або як тимчасової «рятувальної» терапії після оцінювання ризиків і переваг для кожного пацієнта (супутні хвороби).

У Бразилії системні деконгестанти доступні лише в комбінації з антигістамінними препаратами H_1 першого або другого покоління.

Інтраназальні деконгестанти, як-от оксиметазолін, ксилометазолін і фенілефрин, є α-адренергічними агоністами, котрі діють як місцеві судинозвужувальні засоби, зменшуючи набряк слизової оболонки носа. Інтраназальні деконгестанти слід застосовувати не більш ніж 5 днів, оскільки після тривалішого застосування зростає ризик рецидиву медикаментозного риніту, який досить важко вилікувати.

3. ***Іпратропію бромід*** – антихолінергічний препарат, що зменшує гіперсекрецію носових залоз. Він особливо ефективний за вираженої ринореї, має швидкий початок дії, короткий період напіввиведення, але не впливає на інші симптоми АР. Може використовуватись як допоміжний засіб до інтраназальних кортикостероїдів (ІКС) у пацієнтів з АР.

Наразі в Бразилії не представлені препарати іпратропію броміду для місцевого назального застосування.

4. ***Кортикостероїди.*** Попри обмежені позитивні ефекти системних кортикостероїдів (пероральних і депонованих) у лікуванні АР, міжнародні настанови наполегливо рекомендують не застосовувати їх, застерігаючи щодо їхніх серйозних побічних ефектів.

ІКС є найефективнішими препаратами для контролю АР. Вони чинять потужну протизапальну дію, зменшуючи набряк слизової оболонки та гіперсекрецію. Початок дії варіабельний і залежно від сполуки може настати від 3 до 36 годин уже після приймання першої дози. Клінічний контроль симптомів може бути швидким, але для пригнічення хронічного запалення носа його потрібно застосовувати протягом щонайменше 60-90 днів. Системна біодоступність ІКС дуже низька (особливо у флутиказону та мометазону).

У Бразилії *єдиною комбінацією антигістамінного препарату й ІКС*, що продається на ринку, є флутиказону пропіонат / азеластину гідрохлорид. Швидший початок дії, ніж в інших препаратів, що застосовуються для лікування АР, підкреслюється як одна з переваг комбінації антигістамінного препарату та назального кортикостероїду місцевої дії.

Комбінація мометазон та олопатадин також показала кращу дію порівняно з ізольованими препаратами при сезонному риніті, на сьогодні не доступна для продажу в Бразилії.

5. ***Натрію кромоглікат*** – це стабілізатор мембран тучних клітин, який запобігає вивільненню медіаторів запалення, як-от гістамін, але він не має бронхолітичної, антигістамінної або власне протизапальної активності. Менш ефективний, аніж місцеві назальні кортикостероїди, безпечний для дітей, але має короткий період напіввиведення, що потребує застосування препарату від 3 до 6 разів на день.
6. ***Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР)***. Монтелукаст натрію наразі є єдиною сполукою цього класу, доступною в Бразилії. Має визнану перевагу над плацебо в контролі симптомів і поліпшенні якості життя пацієнтів з АР. АЛТР не рекомендовані для використання як препарати першого вибору в монотерапії, але вони залишаються корисними для певних груп пацієнтів, особливо з вираженою закладеністю носа вночі.

Комбінація АЛТР і перорального антигістамінного препарату також може використовуватися в лікуванні АР. Доведено, що ефективність такої комбінації перевершує обидва препарати при їх окремому застосуванні.

❖ *Алергенна імунотерапія (AIT)*

Систематичні огляди, включно з рандомізованими клінічними дослідженнями, продемонстрували високий рівень доказовості GRADE для обох форм застосування AIT у лікуванні АР. Основою для призначення AIT є спеціалізована клінічна оцінка й виявлення алергічної сенсибілізації за допомогою прик-тесту або визначення алергеноспецифічного IgE в сироватці крові.

На відміну від фармакологічної терапії та біологічних препаратів, AIT є єдиним методом лікування, здатним модифікувати алергеноспецифічну імунологічну відповідь, забезпечуючи тривалу десенсибілізацію та стан толерантності. Крім того, застосування AIT у пацієнтів з АР має профілактичний потенціал щодо розвитку астми. Контроль симптомів АР залишається задовільним у довгостроковій перспективі, навіть після завершення курсу AIT, що дає змогу зменшити або навіть припинити застосування ліків.

Правильний вибір алергенних екстрактів у вакцинах для проведення AIT і адекватне поводження з ними є фундаментальними умовами для досягнення очікуваних позитивних результатів у клінічній практиці.

Механізми дії AIT спрямовані на індукцію імунологічної толерантності до алергену через:

- фенотипові зміни в циркулювальних дендритних клітинах;
- індукцію алергеноспецифічних регуляторних Т-клітин (Treg);
- зниження активності вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу (ILC2) та Th2-клітин;
- вироблення протизапальних цитокінів (IL-10, TGF-β);
- зсув імунної відповіді в бік Th1-профілю з підвищеним виробленням інтерферону-γ;
- збільшення алергеноспецифічних IgA й IgG_4.

Для досягнення тривалого ефекту рекомендований курс лікування становить від 3 до 5 років.

Безпека AIT

Експериментальні дослідження, клінічні випробування та звіти про реальний досвід показали хороший профіль безпеки підшкірної алергеноспецифічної імунотерапії (ACIT). Лише близько 1% випадків

ін'єкційного введення алергену можуть супроводжуватися розвитком побічних реакцій, як у дітей, так і в дорослих. Найпоширенішими є реакції в місці ін'єкції, як-от дискомфорт, еритема, набряк, біль і свербіж (зазвичай це легкі прояви реакції).

Проте можуть також виникати системні реакції, найчастіше легкого ступеня, включно з чханням, свербежем, закладеністю носа та/або кропив'янкою, які легко контролювати та які не перешкоджають продовженню АСІТ. Пацієнтів, у яких спостерігаються часті й поширені місцеві реакції, треба брати до уваги, оскільки вони можуть мати надалі при проведенні АСІТ більший ризик розвитку системних реакцій. Рідкісні серйозні системні реакції можуть включати анафілаксію, тому застосування АСІТ потребує наявності відповідної інфраструктури та медичного нагляду, пацієнт має залишатися під спостереженням щонайменше 30 хвилин після введення алергену.

Сублінгвальна АСІТ (СлАСІТ) має вищий профіль безпеки порівняно з підшкірною. У переважної більшості пацієнтів, які проходять СлАСІТ, побічними ефектами є легкі місцеві реакції (свербіж і подразнення в роті та горлі). Серйозні системні реакції надзвичайно рідкісні. Рекомендовано вводити першу дозу під наглядом лікаря, особливо на початку застосування нової концентрації алергену. Надалі завдяки відмінному профілю безпеки СлАСІТ можна застосовувати в домашніх умовах.

До абсолютних протипоказань для проведення AIT належать: погано контрольована астма з показником об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду <70% від належного та серйозні супутні хвороби (автоімунні, інфекційні, неопластичні), початок лікування алергенами під час вагітності та лактації (продовження поза фазою індукції можливе), еозинофільний езофагіт (для СлАСІТ).

Контрольовані серцево-судинні хвороби, застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), β-блокаторів, контрольовані хронічні захворювання, легкі психіатричні розлади є *відносними протипоказаннями*, де ризик і користь мають оцінюватися індивідуально.

❖ *Імунобіологічні препарати*

Омалізумаб (моноклональне антитіло проти IgE) офіційно схвалений лише для лікування персистивної астми середнього та тяжкого ступенів і хронічної ідіопатичної кропив'янки, проте він широко вивчався в лікуванні АР.

Метааналізи результатів рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що омалізумаб значно знижує щоденні показники назальних та очних симптомів, зменшує застосування препаратів для полегшення симптомів і покращує якість життя пацієнтів без істотних відмінностей у побічних ефектах порівняно з плацебо.

Хоча жоден з інших біологічних препаратів, спрямованих на Т2-запалення, не вивчався спеціально при АР, кілька досліджень оцінювали ефективність *дупілумабу* та *тезепелумабу* в пацієнтів із супутньою астмою. Незважаючи на позитивні результати, використання біологічних препаратів при АР обмежене через їхню високу вартість. На сьогодні вони рекомендовані лише для випадків АР із супутніми хворобами, як-от тяжка астма чи атопічний дерматит.

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ РИНІТІВ

Вірусний риніт часто розглядають як синонім застуди. Може бути спричинений більш ніж 200 штамами вірусів. Інкубаційний період зазвичай становить 2-4 дні. Типові симптоми включають закладеність носа, чхання, нежить, кашель, біль у горлі та загальне нездужання.

Бактерійний риніт зазвичай розглядають як бактерійне ускладнення вірусного риніту. Післявірусний риносинусит слід запідозрити, якщо симптоми погіршуються після 5-го дня хвороби або не зникають протягом понад 10 днів.

Алергічний грибковий риносинусит характеризується симптомами, типовими для хронічного риносинуситу, назальними поліпами, наявністю еозинофільного муцину та грибкових гіфів і позитивними алергопробами (IgE-опосередковане запалення).

Еозинофільний грибковий риносинусит відрізняється від алергічного відсутністю IgE-опосередкованого запалення й негативними алергопробами. Основна клінічна відмінність полягає в тому, що AIT може бути ефективною при алергічному грибковому риносинуситі, але не показана при еозинофільному типі грибкового риносинуситу.

Клінічні особливості неалергічного еозинофільного риніту:

- симптоми, як за персистивного АР: закладеність носа, рясна ринорея, чхання, свербіж;
- характерне порушення нюху (вищі пороги нюхових тестів порівняно з АР);
- гіпертрофовані та бліді носові раковини під час огляду;
- негативні шкірні та лабораторні тести з алергенами;
- виражена еозинофілія (3-25%) у назальних мазках.

Патофізіологія охоплює хронічне запалення з трансендотеліальною міграцією еозинофілів, підвищенням рівнів триптази, еозинофільного катіонного білка, прозапальних цитокінів і хемокінів у носовій рідині.

Риніт, симптоми якого спричинені системними ліками, може виникати як місцеве запалення (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати в певних пацієнтів можуть зумовлювати респіраторні симптоми) або за нейрогенним механізмом (під впливом антигіпертензивних, судинорозширювальних препаратів, α- та β-адреноблокаторів, інгібіторів фосфодіестерази й інгібіторів АПФ).

Окремо варто виділити *медикаментозний риніт, що виникає внаслідок тривалого застосування місцевих інтраназальних деконгестантів*. Він характеризується стійкою назальною обструкцією, набряком слизової оболонки, зниженням ефективності препаратів за повторного застосування. Патофізіологія охоплює хронічну вазоконстрикцію, що спричиняє гіпоксію тканин носа, зміни проникності ендотелію та зниження рівня ендогенного норадреналіну. Гістологічні зміни передбачають пошкодження епітелію, метаплазію, гіперплазію, набряк.

Подразнювальний риніт виникає через вплив подразнювальних агентів (хімічних речовин) на слизову оболонку носа. Летючі органічні сполуки (бензол, толуол, формальдегід), аміак, діоксид азоту, діоксид сірки можуть порушувати епітеліальний бар'єр. Також до подразників належать глутаральдегід, четвертинні амонієві сполуки та хлорамін, що використовуються в медичній галузі.

Харчовий риніт характеризується водянистою ринореєю через кілька хвилин після вживання гострої їжі, особливо з капсаїцином, який міститься в перці. Ринорея триває протягом їди. На відміну від IgE-опосередкованої алергії, не супроводжується чханням, свербежем.

Алкогольний риніт спостерігається в 3-4% населення, частіше в пацієнтів з АР, астмою й аспірин-асоційованими респіраторними захворюваннями. Механізми включають зсув балансу Th1/Th2 у бік Th2 імунної відповіді та підвищене поглинання ендотоксинів з кишківника.

«Риніт вагітних» характеризується водянистою ринореєю та закладеністю носа без установленої алергічної, інфекційної або медикаментозної причини. Симптоми зберігаються протягом щонайменше 6 тижнів і зникають протягом 2 тижнів після пологів.

Емоційний риніт – це стан, який проявляється у вразливих людей під час стресу. Патофізіологія цих симптомів може бути пов'язана з реакцією вегетативної нервової системи, зокрема з активацією парасимпатичної гілки, що може спричинити розширення судин і збільшення вироблення носового слизу.

Атрофічний риніт характеризується прогресивною втратою слизової оболонки верхніх дихальних шляхів з утворенням кірок, руйнуванням кісток і парадоксальною закладеністю носа. Вторинний атрофічний риніт здебільшого пов'язаний із хронічним запаленням або іншими формами пошкодження слизової оболонки (наприклад, травма, хірургічне втручання, антиангіогенна терапія).

Риніт, спричинений структурно-анатомічними варіаціями, виникає внаслідок специфічних анатомічних особливостей носа та придаткових пазух, як-от викривлення носової перегородки, збільшені носові раковини або звуження носових ходів.

З огляду на все наведене вище, риніт залишається складним багатофакторним захворюванням, яке потребує індивідуального підходу, комплексної діагностики та динамічного спостереження. Успіх лікування значною мірою залежить від співпраці лікаря й пацієнта, своєчасної діагностики та правильно обраної терапевтичної тактики.

Література

Наведено основні положення консенсусу та скорочені коментарі до них. Повна версія випущена в журналі Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (Volume 91, Issue 1, January – February 2025: 101500, 78 pp.).

С.В. Зайков,
доктор медичних наук, професор,
Національний університет
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

І.В. Гогунська,
докторка медичних наук, професорка,
ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України» (м. Київ)

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ОРИГІНАЛЬНОГО Й ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ (СПРЕЙ НАЗАЛЬНИЙ) У БАЗИСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРСИСТИВНИМ АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ

Алергічний риніт (АР) являє собою опосередковану імуноглобуліном Е (IgE) реакцію гіперчутливості 1-го типу слизової оболонки носа, що виникає внаслідок впливу алергену на сенсибілізовану до нього людину [14], та є одним з найпоширеніших алергічних захворювань.

Ведення пацієнтів з АР продовжує залишатися актуальною проблемою для систем охорони здоров'я багатьох країн світу, оскільки поширеність його значно зросла від 1990-х рр. разом з урбанізацією, змінами клімату та забрудненням довкілля. АР уражає приблизно 25% дітей і 40% дорослих у всьому світі, часто ігнорується й невчасно діагностується. Він нерідко як пацієнтами, так і медичними працівниками помилково вважається легкою патологією, тоді як насправді це клінічно важливий стан і суттєвий чинник ризику супутніх бронхіальної астми, синуситу, отиту, кон'юнктивіту, синдрому обструктивного апное сну тощо. Також варто звернути увагу на той факт, що нові тютюнові вироби, як-от електронні сигарети та системи нагрівання тютюну, підвищують ризик виникнення АР у підлітків більше, ніж традиційне куріння [5, 14].

АР є імуноопосередкованим запаленням слизової оболонки носа та починається з алергічної імунної відповіді на інгаляційні алергени, джерелами яких є кліщі домашнього пилу, рослинний пилок, продукти життєдіяльності домашніх тварин, комах, пліснява, побутова хімія тощо. Дендритні клітини слизової оболонки носа діють як антигенпрезентувальні клітини та зв'язують указані алергени зі специфічними молекулами головного комплексу гістосумісності класу II. Цей імунний комплекс розпізнається Th0-лімфоцитами, які за допомогою костимуляторних молекул диференціюються в Th2 $CD4^+$-лімфоцити. Ці клітини виробляють цитокіни, як-от інтерлейкін-4 (IL-4), IL-5 й IL-13, що спричиняє опосередковану IgE запальну реакцію та стимуляцію рецепторів В-клітин, яка призводить до диференціації В-клітин у плазматичні клітини, продуценти антитіл. Під впливом IL-4 В-лімфоцити перемикаються з вироблення IgM на IgE. Під час наступного впливу алергену антигенспецифічний IgE зв'язується з високоафінними рецепторами IgE на тучних клітинах і базофілах, що запускає вивільнення медіаторів (гістаміну, лейкотрієнів, простагландину) й ферментів, які активують матриксні металопротеїнази та призводять до подальшого пошкодження тканин [6].

АР характеризується наявністю назальних і неназальних симптомів. Назальні симптоми охоплюють передню або задню ринорею, чхання, закладеність носа та/або свербіж у носі й іноді зниження нюху (гіпосмію). Ці симптоми можуть зберігатися протягом кількох годин після впливу алергенів, що спричиняють запалення слизової оболонки. Як наслідок, остання стає чутливішою до дії алергенів і неалергічних подразників (як-от сильні запахи, забруднювачі повітря тощо). Неназальні прояви представлені очними симптомами (свербіж, почервоніння очей і сльозотеча), інші симптоми охоплюють свербіж піднебіння, вух, постназальне затікання та кашель. Понад 30% пацієнтів з АР страждають від виснажливих

НАЗОНЕКС®†

ОРИГІНАЛЬНИЙ МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ*

Гострий риносинусит[1]
Поліпоз[1]

Сезонний та цілорічний алергічний риніт[1]

- Виражена протизапальна дія[1]
- Оптимальні показники в´язкості і тиксотропності серед досліджуваних ЕКС[2]
- Клінічний ефект при алергічному риніті наступає вже через 5 годин[3]
- Найвищий терапевтичний індекс серед досліджуваних ЕКС у лікуванні хворих на алергічний риніт[4]

НАЗОНЕКС® (NASONEX®), НАЗОНЕКС® СИНУС (NASONEX® SINUS). РП UA/7491/01/01, UA/11264/01/01. Склад: 1 доза спрею містить мометазону фуроату моногідрат (мікронізований) у кількості, еквівалентній 50 мкг мометазону фуроату (безводного). Показання. • Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і тяжкого перебігу рекомендується розпочати за 4 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування. • Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі літнього віку) і дітей віком від 12 років. • Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. • Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у пацієнтів віком від 18 років. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Побічні реакції. При алергічному риніті часто спостерігалися: Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі; головний біль. Носові кровотечі припинялися самостійно і були помірними, виникали дещо частіше, ніж при застосуванні плацебо (5 %), але рідше, ніж при застосуванні інших інтраназальних кортикостероїдів, що досліджувалися та застосовувалися як активний контроль (у деяких із них частота виникнення носових кровотеч становила до 15 %). Частота виникнення інших небажаних явищ була порівнюваною з частотою виникнення при застосуванні плацебо. У дітей частота розвитку небажаних явищ була порівнювана з такою при застосуванні плацебо, наприклад, носові кровотечі (6 %), головний біль (3 %), відчуття подразнення у носі (2 %) і чхання (2 %). У пацієнтів із назальними поліпами загальна кількість небажаних явищ порівнювалася з такою при застосуванні плацебо та подібна до кількості, що спостерігалася у пацієнтів з алергічним ринітом. При назальних поліпах часто спостерігалися: інфекції верхніх дихальних шляхів, носові кровотечі, подразнення горла; головний біль. У пацієнтів із гострим риносинуситом загальна кількість небажаних явищ порівнювалася з такою при застосуванні плацебо та подібна до кількості, що спостерігалася у пацієнтів з іншими показаннями. При гострому риносинуситі часті побічні реакції: носові кровотечі; біль у животі, діарея, нудота; головний біль. Найчастіша побічна реакція, носова кровотеча, виникала приблизно з однаковою частотою у групі плацебо (2,6 %) та групі препарату Назонекс® (2,9 % та 3,7 % відповідно). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Очікується, що сумісна терапія з інгібіторами CYP3A, включаючи препарати, що містять кобіцистат, збільшить ризик системних побічних ефектів. Сумісного застосування слід уникати, якщо тільки користь не перевищує підвищеного ризику виникнення системних побічних ефектів кортикостероїдів, в такому випадку пацієнтів потрібно контролювати щодо виникнення системних побічних ефектів кортикостероїдів. У кушінгному дослідженні препарат Назонекс® застосовували одночасно з неседативним оральним антигістамінним препаратом (лоратадин). Фармакокінетичні параметри та профіль безпеки залишилися незміненими для обох препаратів. Застосування у період вагітності або годування груддю. Доведено, що системні (для підшкірного введення) кортикостероїди мають тератогенний ефект у тварин. Клінічних досліджень серед вагітних або жінок, які годують груддю, не проводили. Препарати кортикостероїдів не слід застосовувати вагітним або жінкам, які годують груддю, якщо це не є абсолютно необхідним. Діти. При проведенні плацебо-контрольованих клінічних досліджень у дітей, яким препарат Назонекс® застосовували у добовій дозі 100 мкг протягом року, затримки росту не відзначалося . Не досліджувалися безпека та ефективність препарату Назонекс® при лікуванні назальних поліпів у дітей та підлітків віком до 18 років, симптомів риносинуситу - у дітей віком до 12 років, сезонного або цілорічного алергічного риніту - у дітей віком до 2 років. Спосіб застосування та дози. Препарати Назонекс® та Назонекс® Синус застосовують інтраназально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. Категорія відпуску. За рецептом.

* - Внутрішні дані групи компаній ОРГАНОН. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Назонекс® - р/п №UA/7491/01/01; Назонекс® Синус - р/п №UA/11264/01/01. 2. S. A. Sharpe Ph.D., V. Sandweiss M.S., J. Tuazon B.S., M. Giordano B.S., L., Witchey-Lakshmanan Ph.D., J. Hart Ph.D. & J. Sequeira Ph.D., Comparison of the Flow Properties of Aqueous Suspension Corticosteroid Nasal Sprays Under Differing Sampling Conditions, DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY Vol. 29, No. 9, pp. 1005–1012, 2003. 3. R. B. Berkowitz, S. Roberson, J. Zora, D. Capano, R. Chen, C. Lutz, and A. G. Harris, Mometasone Furoate Nasal Spray is Rapidly Effective in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis in an Outdoor (Park), Acute Exposure Setting, Allergy and Asthma Proc. May-June 1999, Vol. 20, No.3, p. 167-172. 4. T. Schafer, M. Schnoor, M. Wagenmanri, L.Klimek, C. Bachert, Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis, Rhinology 49: 272-280, 2011

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого 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. Цей матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі погляди, висловлені у цьому матеріалі, відображають думку автора, котра не обов'язково відображає точку зору компанії ПРО-ФАРМА і не є рекламою лікарських засобів в контексті Закону України «Про лікарські засоби». ©2023 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: dpoc.ukraine.cis@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: 09.2023 Матеріал придатний до: 11.09.2025. UA-XFY-110146

† Назонекс® - зареєстрована торгова марка групи компаній Органон.

ORGANON

PRO PHARMA

алергічних симптомів, які можуть призвести до тяжкої інвалідності та станів, що загрожують життю, як-от анафілаксія. У складних випадках реакцій гіперчутливості у хворих на АР можуть виникнути тяжкий бронхоспазм, набряк гортані, гіпотензія та шок [8].

За тяжкістю АР класифікується на легкий і помірний/тяжкий. Оцінка ґрунтується на чотирьох критеріях: порушення сну, порушення повсякденної діяльності, погіршення успішності в школі або на роботі та тривожні симптоми. Пацієнти без вищезгаданих проблем вважаються такими, що мають легкий АР, тоді як пацієнти, котрі страждають від одного або кількох із цих симптомів, мають помірний/тяжкий перебіг АР [5, 14].

Метою лікування АР є насамперед полегшення симптомів хвороби й контроль над запаленням слизової оболонки носа та приносових пазух. Терапевтичні варіанти, доступні для досягнення цієї мети, охоплюють елімінацію алергенів, промивання носа сольовим розчином, пероральні антигістамінні препарати, інтраназальні кортикостероїди (ІнКС), комбіновані інтраназальні спреї, антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) і алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) [7, 9]. Інші методи лікування, котрі можуть бути призначені за окремими показаннями, охоплюють назальні деконгестанти, пероральні кортикостероїди, біологічну терапію тощо [7]. На будь-якому етапі лікування слід розглянути направлення пацієнта до алерголога для підтвердження діагнозу та перегляду лікування [10].

При АР майже неможливо досягти повного уникнення контакту з причинно значущими алергенами, тому фармакологічне лікування є невід'ємною частиною ведення пацієнтів. Місцева терапія має багато переваг перед системною, оскільки доставляє більшу концентрацію ліків до рецепторів у джерелі запалення та знижує ризик розвитку системних побічних ефектів. Терапією першої лінії для пацієнтів з АР (особливо персистивним) є ІнКС. Більшість пацієнтів з АР, які звертаються до свого сімейного лікаря, мають симптоми середнього та тяжкого ступенів і, безумовно, потребують патогенетичної терапії ІнКС. За регулярного та правильного застосування ІнКС ефективно зменшують запалення слизової оболонки носа й покращують перебіг АР. Результати численних досліджень і метааналізів показали, що ІнКС перевершують антигістамінні препарати й АЛТР у контролі симптомів АР, включно із закладеністю носа та ринореєю. Також було показано, що вони покращують очні симптоми та зменшують інтенсивність симптомів з боку нижніх дихальних шляхів у пацієнтів із супутньою астмою [10].

Механізм, за допомогою якого ІнКС здійснюють свій протизапальний ефект, складний. Глюкокортикостероїди (ГКС) зв'язуються зі специфічними ГКС-рецепторами, присутніми в цитоплазмі. Утворений комплекс переміщується до ядра клітини, де зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК, відомими як елементи глюкокортикоїдної відповіді цільових генів, що призводить до модуляції транскрипції генів, підвищення або зниження їх експресії [12]. Мометазону фуроат, який є сучасним представником групи ІнКС, має хімічну структуру, подібну до такої кортизолу. Наявність подвійного зв'язку в положенні 1, 2 на кільці А й етерифікованого фуроатного фрагмента в положенні 17α призводить до високої глюкокортикоїдної активності та великої спорідненості до ГКС-рецептора відповідно. Займаючи ліпофільну кишеню в ГКС-рецепторі, фуроатний фрагмент посилює зв'язування й активацію рецептора. Спорідненість зв'язування синтетичних ГКС є вищою, ніж у ендогенного кортизолу, та корелює з декількома параметрами фармакологічної активності, як-от місцева протизапальна активність, індукована ГКС активність, інгібування продукції цитокінів Т-клітинами, інгібування рівнів гістаміну та молекул адгезії судинних клітин-1. Порівняно з більш ранніми представниками ІнКС (флутиказоном пропіонатом і будесонідом) мометазону фуроат має найвищу відносну спорідненість до ГКС-рецепторів. Ця важлива характеристика свідчить, що препарат з вищою спорідненістю займатиме таку саму кількість рецепторів за нижчої концентрації, ніж препарат з нижчою спорідненістю [4].

Одним з основних ефектів мометазону фуроату є пригнічення експресії та транскрипції генів, що кодують прозапальні цитокіни, хемокіни, молекули адгезії та ферменти, як-от циклооксигеназа-2 й індуцибельна синтаза оксиду азоту. Ці молекули відіграють вирішальну роль у ініціації та підтриманні запальних реакцій. Завдяки блокуванню їх експресії мометазону фуроат ефективно зменшує запальну реакцію. Він позитивно впливає на імунну систему пацієнтів з АР, оскільки знижує активність і проліферацію Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів і тучних клітин. Таким чином зменшуються вивільнення гістаміну й інших медіаторів алергічної реакції та прояви запалення [3].

Мометазону фуроат сприяє синтезу протизапальних білків, як-от ліпокортин-1, який інгібує фосфоліпазу А2. Цей фермент забезпечує синтез арахідонової кислоти, попередника прозапальних ейкозаноїдів простагландинів і лейкотрієнів. Із пригніченням фосфоліпази А2 мометазону фуроат знижує рівні цих прозапальних медіаторів і чинить протизапальну дію. Препарат також стабілізує лізосомальні мембрани, завдяки чому запобігає вивільненню протеолітичних ферментів, які можуть пошкоджувати

тканини та спричиняти запалення. Крім того, він знижує проникність капілярів і зменшує набряк [3].

Інтраназальне введення ГКС забезпечує повільне поглинання крізь слизову оболонку носа з великим часом контакту між молекулою стероїду та слизовою носа. Подовжений час перебування в носі залежить від наявності повільно розчинних частинок препарату. Висока ліпофільність мометазону забезпечує більшу спорідненість до тканин, причому найбільш ліпофільні та потужні ІнКС мають найвищу спорідненість зв'язування й утримання в тканинах носа, а також подовжену тривалість дії [4].

Крім ефективності кортикостероїду, потрібно враховувати питання безпеки. Для місцевих ГКС висока локальна протизапальна активність має супроводжуватися низьким системним впливом. Тому тривалий перерозподіл із тканин у системний кровообіг, швидкий і повний печінковий метаболізм сполук до неактивних похідних є сприятливими [13].

Системна біодоступність ІнКС залежить від системної абсорбції через носовий і шлунково-кишковий тракти. 30% інтраназальної дози ГКС залишається в носі. Препарати, що вводяться у вигляді суспензії (ліпофільні препарати), як-от мометазону фуроат, повільно розчиняються після тривалого контакту зі слизовою оболонкою носа, а мукоциліарний кліренс видаляє тверді частинки препарату зі слизової оболонки. Отже, лише невелика частка доставленої дози потрапляє крізь тканини носа в кровотік, тоді як кількість мометазону фуроату, що залишається в носових порожнинах, достатня для отримання терапевтичного ефекту. Близько 70% інтраназальної дози проковтується. Ця фракція ІнКС усмоктується шлунково-кишковим трактом і ефективно метаболізується печінкою з високими значеннями кліренсу. Системна активність ІнКС залежить від системної біодоступності, зв'язування з білками плазми, системного кліренсу та фармакологічної активності. Системна біодоступність мометазону фуроату становить <1,0% та є дуже низькою порівняно з будесонідом (31%) і беклометазоном (44%) [4].

Для мометазону фуроату системні побічні ефекти не притаманні. Якщо повідомлялося про пригнічення функції надниркових залоз і затримку росту в дітей при застосуванні ІнКС беклометазону, то жодного впливу на швидкість росту та/або функцію надниркових залоз не спостерігалося при використанні назального спрею мометазону фуроату в терапевтичних дозах [4].

Застосування ІнКС може потенційно збільшити ризик подразнення носа, сухості, носової кровотечі, перфорації перегородки, чхання та кашлю. Проте дані біопсії слизової оболонки носа до та після 1 року застосування мометазону фуроату в дорослих показали покращення зовнішнього вигляду епітелію та зменшення інфільтрації слизової оболонки носа запальними клітинами (еозинофіли, базофіли, тучні клітини), відсутність ознак її атрофії [4].

Для оптимальної клінічної відповіді на ІнКС необхідним є правильне застосування назального спрею, тому пацієнтів треба консультувати щодо належного використання інтраназальних пристроїв. Найпоширенішими побічними ефектами ІнКС, особливо при їх неправильному використанні, є подразнення слизової оболонки носа та печіння. Цим побічним ефектам зазвичай можна запобігти, спрямовуючи спрей трохи далі від носової перегородки [10].

Отже, мометазону фуроат здійснює свій терапевтичний ефект через багатогранний механізм, що включає модуляцію транскрипції генів, зниження активності імунних клітин і стабілізацію клітинних структур. Потужні протизапальні властивості роблять його ефективним засобом лікування різних запальних і алергічних станів. Сполука мометазону фуроат як потужний місцевий ГКС з успіхом застосовується для місцевого лікування астми, АР і хвороб шкіри [13].

Доведено, що мометазону фуроат за його топічного використання проявляє виражені протизапальні, протисвербіжні та вазоконстрикторні властивості. Серед інших ІнКС препарат вирізняє безпека. Ефективність мометазону фуроату в лікуванні АР було доведено багатьма дослідженнями та практикою клінічного застосування. Застосування мометазону фуроату забезпечує значне зниження назальних симптомів, як-от закладеність, ринорея, чхання та свербіж у носі, а також значне полегшення неназальних симптомів з боку очей, глотки, вуха. Дослідження надають докази рівня Ia щодо ефективності мометазону фуроату в терапії АР порівняно з плацебо. Нарешті, ІнКС, у тому числі мометазону фуроат, також ефективні для запобігання появі симптомів у пацієнтів як з цілорічним, так і з сезонним фенотипом АР. Різні дослідження показали, що ІнКС починають контролювати симптоми в більшості пацієнтів уже з 1-го дня терапії. Наразі ІнКС є рекомендованими препаратами першого ряду терапії помірно тяжких і тяжких випадків інтермітивного та персистивного АР [4], але при цьому їхні ефективність і безпечність можуть залежати від низки таких факторів: 1) яка саме молекула ІнКС використовується; 2) за допомогою якого доставкового пристрою вона впорскується в порожнину носа; 3) з метою лікування застосовується оригінальний чи генеричний лікарський засіб [1].

Саме тому **метою нашого дослідження** стало оцінювання ефективності й переносимості оригінального та двох генеричних препаратів мометазону

фуроату, спрей назальний 50 мкг/дозу, в пацієнтів з персистивним АР протягом 1 місяця спостереження. Для досягнення цієї мети використано такі **методи дослідження**:

1. Вираженість назальних та очних симптомів оцінювалася за загальноприйнятими шкалами TNSS (Total Nasal Symptom Score) і TOSS (Total Ocular Symptom Score) у таких контрольних точках: до початку лікування (1-й день), 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дні терапії.

- Для контролю п'ятьох основних симптомів АР (ринорея, закладеність носа, свербіж у носі, чхання, порушення сну) до та в процесі лікування використовували шкалу TNSS. Симптоми оцінювали за допомогою 4-рівневої шкали зі значеннями від 0 до 3, де 0 – відсутність симптому, 1 – слабо виражений симптом, 2 – помірний, 3 – тяжкі прояви. Симптоми оцінювалися пацієнтом за минулі 24 години. Потім обчислювали суму балів для кожного пацієнта, а в групі обстежених – середнє значення цього показника. Що вищим був бал, то менш контрольованими були симптоми АР у пацієнта.
- Для контролю трьох основних очних симптомів (свербіж, почервоніння очей і сльозотеча) при супутньому алергічному кон'юнктивіті до та в процесі лікування використовували шкалу TOSS. Симптоми також оцінювали за допомогою 4-рівневої шкали: 0 – відсутність симптому, 1 – слабо виражений симптом, 2 – помірний, 3 – тяжкі прояви. Симптоми оцінювалися пацієнтом за минулі 24 години. Потім обчислювали суму балів для кожного пацієнта, а в групі обстежених – середнє значення цього показника.

2. Оцінювання якості життя:

- Показники якості життя пацієнтів оцінювалися за валідованим опитувальником RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) до початку (день 1-й) і наприкінці спостереження (день 28-й) [14].
- RQLQ являє собою анкету для самостійного заповнення з конкретних захворювань і містить 23 пункти в 5 сферах: носові симптоми (RS), очні симптоми (ES), практичні проблеми (PF), обмеження активності (RL) та інші симптоми (OS). Кожному домену надається 1 бал за 7-бальною шкалою (від 0 – без проблем, до 6 – дуже проблематично). Загальний бал отримується сумацією середніх балів за всіма пунктами.
- Відповідно до RQLQ не визначено спеціальної одиниці для системи підрахунку балів, оскільки за допомогою SPSS аналізуються лише бали, вказані в цифрах.

3. Оцінювання профілю безпечності та переносимості препаратів:

- Для цього будь-які небажані явища, що виникали під час приймання лікарських засобів, було зафіксовано, оцінено їхній зв'язок із прийманням препаратів, ступінь тяжкості та вплив на переносимість лікування.
- Комплексна оцінка переносимості оригінального та генеричних препаратів мометазону фуроату визначалася наприкінці лікування на підставі аналізу випадків небажаних проявів побічної дії препаратів і можливих змін у зв'язку з цим режиму терапії з огляду на оцінку переносимості лікування пацієнтом і лікарем. Відповідна методика оцінювання переносимості препаратів мометазону фуроату наведена в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1. Оцінка переносимості лікування обстежених з АР

Пацієнтом з ГД	1. Дуже хороша	**Лікарем**	1. Дуже хороша
	2. Хороша		2. Хороша
	3. Погана		3. Погана
	4. Дуже погана		4. Дуже погана
Пацієнтом з ГП 1	1. Дуже хороша	**Лікарем**	1. Дуже хороша
	2. Хороша		2. Хороша
	3. Погана		3. Погана
	4. Дуже погана		4. Дуже погана
Пацієнтом з ГП 2	1. Дуже хороша	**Лікарем**	1. Дуже хороша
	2. Хороша		2. Хороша
	3. Погана		3. Погана
	4. Дуже погана		4. Дуже погана

4. Контрольованість перебігу АР оцінювалася наприкінці спостереження за допомогою стандартизованої візуальної аналогової шкали (ВАШ) [11], версії якої для лікаря та пацієнта наведено на рисунках 1 і 2. Слід зазначити, що поліпшення стану пацієнтів за ВАШ, зумовлене проведеним лікуванням, добре корелює з показниками якості життя пацієнтів з ринокон'юнктивітом, які оцінюються за вищевказаним валідованим опитувальником RQLQ.

Рис. 1. ВАШ для контролю перебігу АР (версія для лікаря)

Рис. 2. ВАШ для контролю перебігу АР (версія для пацієнта)

ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це було спостережне одноцентрове відкрите проспективне дослідження тривалістю 1 місяць, до якого увійшли 90 пацієнтів з персистивним АР. Усі пацієнти отримали консультацію й амбулаторне лікування на клінічній базі кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, що розташована в ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ).

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Група пацієнтів з персистивним АР середньої тяжкості (n=30), які отримували оригінальний мометазону фуроат (Назонекс), назальний спрей 50 мкг/дозу по 2 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на день (ранковий прийом) (група дослідження – ГД).

2. Група пацієнтів з персистивним АР середньої тяжкості (n=30), які отримували генеричний мометазону фуроат європейського виробника, назальний спрей 50 мкг/дозу по 2 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на день (ранковий прийом) (група порівняння 1 – ГП 1).

3. Група пацієнтів з персистивним АР середньої тяжкості (n=30), які отримували генеричний мометазону фуроат вітчизняного виробника, назальний спрей 50 мкг/дозу по 2 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на день (ранковий прийом) (група порівняння 2 – ГП 2).

Контрольні точки спостереження: до початку лікування, 7 днів, 14 днів, 21 день, 28 днів терапії.

Критерії залучення в дослідження:

1) ознайомлення пацієнта з протоколом дослідження та підписання ним форми поінформованої згоди на участь;

2) вік пацієнта – 18-60 років;

3) діагноз АР середнього ступеня тяжкості, встановлений відповідно до рекомендацій ARIA (2020) та ICAR (2023);

4) вираженість назальних симптомів на момент призначення препаратів – мінімум 6 балів (максимум 15 балів);

5) відсутність приймання інших ІнКС, пероральних та інтраназальних антигістамінних препаратів, АЛТР, назальних деконгестантів за останній тиждень до початку дослідження;

6) відсутність на момент початку дослідження гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів;

7) прихильність пацієнта до лікування.

Критерії вилучення з дослідження:

1) вагітність, період лактації;

2) вік до 18 та понад 60 років;

3) тяжка супутня патологія (запальні хвороби, імунодефіцитні стани) або інші стани, які можуть давати симптоматику з боку носа/очей (анатомічні дефекти перегородки носа тощо);

4) тяжкі неконтрольовані супутні хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок, неврологічні, психіатричні, алкоголізм, наркоманія;

5) непереносимість мометазону фуроату, підтверджена документально;

6) медикаментозна алергія на препарат, що досліджується, або його складові частини;

7) відмова від участі в дослідженні;

8) порушення режиму лікування;

9) приймання системних кортикостероїдів, інших протизапальних препаратів, противірусних засобів в останній місяць перед початком дослідження;

10) використання АСІТ, біологічної терапії в процесі дослідження;

11) розвиток серйозної непередбачуваної побічної дії препаратів, що досліджуються.

Отже, відповідно до мети дослідження пацієнти були розподілені на три репрезентативні групи, діагноз АР у яких установлювався за загальноприйнятими критеріями згідно з європейськими рекомендаціями [5, 14].

Серед обстежених усіх груп переважали жінки (66,7 проти 33,3% у ГД, 60,0 проти 40,0% у ГП 1 та 56,7 проти 43,3% у ГП 2). Середній вік пацієнтів становив 36,34±6,56; 40,87±7,37 та 41,47±7,81 року відповідно. Тривалість періоду від моменту встановлення діагнозу АР становила 4,75±1,09 року в ГД, 5,13±1,98 року в ГП 1 та 4,32±1,39 року в ГП 2. Серед коморбідних захворювань у обстежених переважали хронічний риносинусит з/без носових поліпів (у 33,3% осіб у ГД, у 30,0% – у ГП 1, у 36,7% – у ГП 2) й алергічний кон'юнктивіт (у 46,7; 43,3 та 53,3% випадків відповідно). Крім досліджуваних препаратів мометазону фуроату, пацієнти отримували назальні іригації сольовими розчинами. Отже, за статево-віковим складом, тяжкістю перебігу, характером лікування до початку дослідження, рівнем контролю астми, індексом курця людини, супутньою патологією, тривалістю періоду від установлення діагнозу АР групи обстежених осіб були репрезентативними ($p>0,05$ для всіх випадків). Результати лікування пацієнтів усіх груп оцінювали за динамікою даних клініко-функціонального й лабораторного обстежень. Було враховано верифіковані діагнози та дані консультацій суміжних спеціалістів, наявні результати загальноклінічних, функціональних і лабораторних обстежень. Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх виконання відповідала перегляду Гельсінської декларації 1983 р. Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, учасники були

ознайомлені з погоджувальним листом і підписали його при залученні в дослідження, структура якого відповідала офіційно прийнятій. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася методами параметричної описової статистики з використанням статистичного пакета IBM SRSS Statistics 27.0. Довірчі інтервали обчислювалися при заданому рівні значущості p<0,05 [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент первинного обстеження осіб з ГД середня оцінка за шкалою TNSS становила 9,58±4,36 бала, за шкалою TOSS – 2,95±1,76 бала, в ГП 1 – 9,72±4,19 та 2,88±1,67 бала, а в ГП 2 – 9,62±4,43 та 2,89±1,69 бала відповідно. Різниця показників між групами не є достовірною, p>0,05 для всіх випадків. Динаміка змін бальної оцінки симптомів у процесі лікування в пацієнтів з ГД, ГП 1 і ГП 2 в кожній з контрольних точок оцінювання ефективності лікування наведена в таблицях 2-4 та на рисунках 3-6.

З наведених даних видно, що на початку дослідження (день 1-й) вираженість окремих назальних та очних симптомів, а також їх середня оцінка в балах за шкалами TNSS і TOSS були майже однаковими в ГД, ГП 1 і ГП 2, p>0,05 для всіх випадків. У процесі лікування було відзначено статистично достовірне покращення назальних симптомів (шкала TNSS) за окремими симптомами та середньою оцінкою балів, на якій логічно більшою мірою акцентувати увагу,

ТАБЛИЦЯ 2. Динаміка змін бальної оцінки симптомів у процесі лікування в пацієнтів ГД (за шкалами TNSS і TOSS)

Показник	День 1-й	День 7-й	День 14-й	День 21-й	День 28-й
Закладеність	2,46±0,54	1,44±0,37*	0,93±0,21#	0,61±0,16&	0,41±0,16@
Нежить	2,11±1,01	1,27±0,31*	0,87±0,23#	0,51±0,14&	0,36±0,14
Свербіж	1,72±0,94	1,09±0,34*	0,76±0,19#	0,50±0,14	0,33±0,13
Чхання	1,86±0,92	0,91±0,23*	0,67±0,16	0,41±0,12	0,24±0,11@
Сон	1,43±0,95	1,13±0,38	0,73±0,20#	0,40±0,11&	0,21±0,10@
Середня оцінка TNSS	9,58±4,36	5,84±1,63*	3,96±0,99#	2,43±0,67&	1,55±0,64@
Свербіж очей	0,97±0,57	0,59±0,16*	0,36±0,12#	0,24±0,10&	0,17±0,08
Почервоніння	0,94±0,47	0,54±0,22	0,26±0,13#	0,19±0,11	0,10±0,06@
Сльозотеча	1,34±0,72	0,78±0,27*	0,45±0,15#	0,27±0,13&	0,12±0,07@
Середня оцінка TOSS	3,15±1,76	1,91±0,65*	1,07±0,40#	0,70±0,34&	0,39±0,21@

*Примітки: * достовірність розбіжностей між результатами в 1-й і 7-й дні; # достовірність розбіжностей між результатами на 7-й і 14-й дні; & достовірність розбіжностей між результатами на 14-й і 21-й дні; @ достовірність розбіжностей між результатами на 21-й і 28-й дні; достовірність вважається визначеною при p<0,05.*

ТАБЛИЦЯ 3. Динаміка змін бальної оцінки симптомів у процесі лікування в пацієнтів ГП 1 (за шкалами TNSS і TOSS)

Показник	День 1-й	День 7-й	День 14-й	День 21-й	День 28-й
Закладеність	2,49±0,49	1,85±0,42*	1,25±0,28#	0,98±0,21&	0,64±0,19@
Нежить	2,24±1,07	1,86±0,39	1,31±0,29#	0,81±0,16&	0,49±0,16@
Свербіж	1,85±0,90	1,45±0,38*	1,07±0,23#	0,85±0,18	0,54±0,17@
Чхання	1,76±0,82	1,14±0,29*	0,78±0,19#	0,57±0,14&	0,38±0,12
Сон	1,38±0,91	1,23±0,40	0,94±0,24	0,79±0,17	0,40±0,13@
Середня оцінка TNSS	9,72±4,19	7,53±1,88*	5,35±1,23#	4,00±0,86&	2,45±0,77@
Свербіж очей	0,89±0,52	0,68±0,21*	0,47±0,16	0,36±0,14	0,24±0,09
Почервоніння	0,81±0,40	0,64±0,24	0,41±0,14#	0,29±0,13&	0,16±0,07@
Сльозотеча	1,18±0,75	0,97±0,31*	0,62±0,19#	0,38±0,16&	0,25±0,09@
Середня оцінка TOSS	2,88±1,67	2,29±0,76*	1,50±0,49#	1,03±0,43&	0,65±0,25@

*Примітки: * достовірність розбіжностей між результатами в 1-й і 7-й дні; # достовірність розбіжностей між результатами на 7-й і 14-й дні; & достовірність розбіжностей між результатами на 14-й і 21-й дні; @ достовірність розбіжностей між результатами на 21-й і 28-й дні; достовірність вважається визначеною при p<0,05.*

ТАБЛИЦЯ 4. Динаміка змін бальної оцінки симптомів у процесі лікування в пацієнтів ГП 2 (за шкалами TNSS і TOSS)

Показник	День 1-й	День 7-й	День 14-й	День 21-й	День 28-й
Закладеність	2,61±0,58	1,75±0,40*	1,38±0,29#	1,18±0,24&	0,97±0,21
Нежить	2,21±1,05	1,91±0,42	1,41±0,32#	1,09±0,19&	0,66±0,19@
Свербіж	1,62±0,99	1,49±0,37	1,15±0,25#	0,97±0,18	0,64±0,18@
Чхання	1,79±0,89	1,28±0,31*	0,89±0,21#	0,70±0,15&	0,46±0,15
Сон	1,39±0,92	1,30±0,36	0,99±0,23#	0,86±0,16	0,51±0,16@
Середня оцінка TNSS	9,62±4,43	7,33±1,86	5,82±1,30#	4,80±0,92&	3,24±0,89@
Свербіж очей	0,91±0,50	0,71±0,23*	0,56±0,18	0,44±0,14	0,32±0,11
Почервоніння	0,88±0,42	0,69±0,24*	0,51±0,16#	0,39±0,12	0,26±0,10@
Сльозотеча	1,10±0,77	0,95±0,30	0,72±0,19#	0,46±0,16&	0,32±0,10@
Середня оцінка TOSS	2,89±1,69	2,35±0,77*	1,79±0,53#	1,29±0,42&	0,90±0,31@

*Примітки: * достовірність розбіжностей між результатами в 1-й і 7-й дні; # достовірність розбіжностей між результатами на 7-й і 14-й дні; & достовірність розбіжностей між результатами на 14-й і 21-й дні; @ достовірність розбіжностей між результатами на 21-й і 28-й дні; достовірність вважається визначеною при p<0,05.*

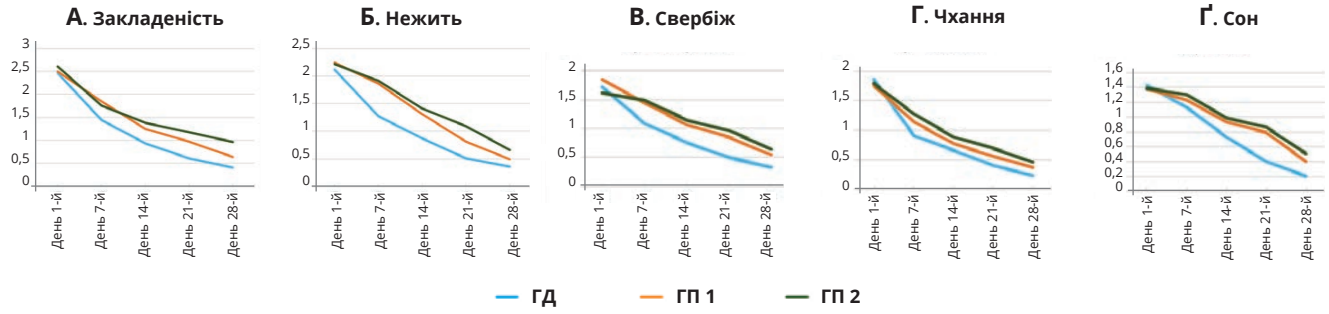


Рис. 3. Динаміка змін бальної оцінки назальних симптомів за шкалою TNSS у процесі лікування в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: p<0,05 для різниці між показниками в ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2 в кожній точці контролю починаючи із 7-го дня.

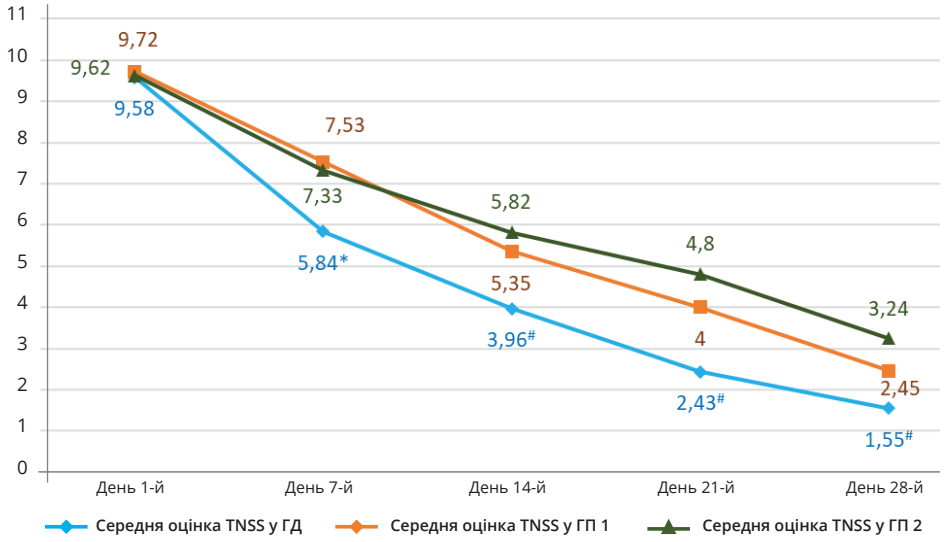


Рис. 4. Динаміка змін оцінки назальних симптомів (середнього бала TNSS) у процесі лікування в пацієнтів досліджуваних груп

*Примітки: * p<0,01 для різниці між показниками TNSS у ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2; # p<0,05 для різниці між показниками TNSS у ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2.*

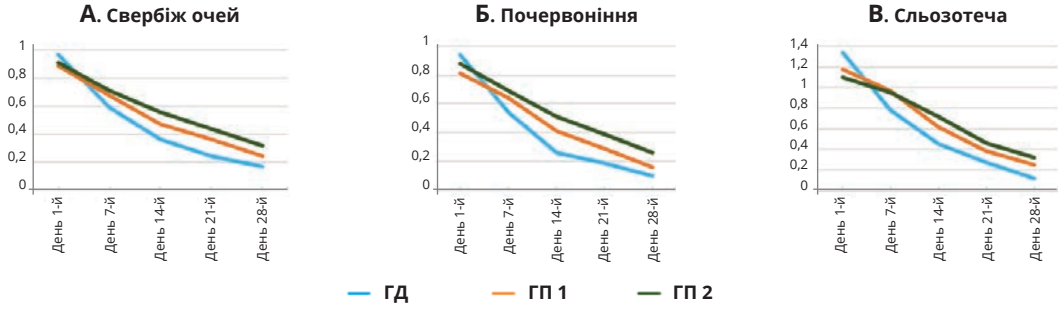


Рис. 5. Динаміка змін бальної оцінки очних симптомів за шкалою TOSS у процесі лікування в пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: p<0,05 для різниці між показниками в ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2 в кожній точці контролю починаючи із 7-го дня.

в усіх групах обстежених. Покращення було найбільш швидким і вираженим (рис. 3, 4), причому вже на 7-й день лікування, саме в пацієнтів ГД, показник TNSS якої становив 5,84±1,63 бала проти 7,53±1,88 бала в ГП 1 та 7,33±1,86 бала в ГП 2. Різниця між показниками TNSS у ГД та ГП 1 і ГП 2 достовірна, p<0,01 для всіх випадків. А різниця між показниками в ГП 1 і ГП 2 виявилася недостовірною, p>0,05. Аналогічно достовірне покращення відзначено і з боку очних симптомів (шкала TOSS) у всіх групах обстежених, але швидша й вираженіша (рис. 5, 6) їх позитивна динаміка за середньою оцінкою балів спостерігалася вже на 7-й день лікування саме в пацієнтів ГД. Середня оцінка TOSS у ГД становила 1,91±0,65 бала проти 2,29±0,76 бала в ГП 1 та 2,35±0,77 бала в ГП 2. Різниця між показниками TOSS у ГД та ГП 1 і ГП 2 достовірна, p<0,01 для всіх випадків. А різниця між показниками в ГП 1 і ГП 2

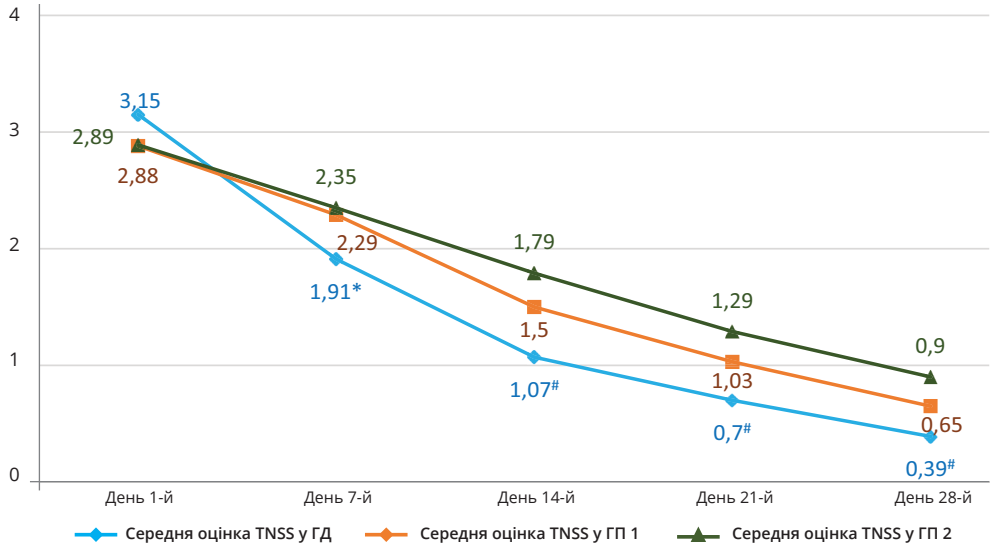


Рис. 6. Динаміка змін оцінки очних симптомів (середнього бала TOSS) у процесі лікування в пацієнтів досліджуваних груп

*Примітки: * p<0,01 різниця між показниками TOSS у ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2; # p<0,05 різниця між показниками TOSS у ГД та, відповідно, ГП 1 і ГП 2.*

виявилася недостовірною, p>0,05. Щодо динаміки покращення окремих назальних та очних симптомів в обстежених, то слід зазначити, що на початку лікування пацієнтів з АР у всіх групах найбільше турбували закладеність носа (2,46±0,54 у ГД, 2,49±0,49 у ГП 1 та 2,61±0,58 у ГП 2), нежить (2,11±1,01; 2,24±1,07 та 2,21±1,05 бала відповідно), чхання (1,86±0,92; 1,76±0,82; 1,79±0,89 бала відповідно) та сльозотеча (1,34±0,72; 1,18±0,75; 1,10±0,77 бала відповідно). У процесі спостереження (рис. 3 та 5) відзначалося статистично достовірне зниження бальної оцінки кожного із симптомів у всіх групах, але вираженіше – в ГД (p<0,05 для всіх випадків), а в кінцевій контрольній точці на 28-й день лікування симптомом, що найбільше турбував пацієнтів, лишилася закладеність носа (0,41±0,16 у ГД, 0,64±0,19 у ГП 1 та 0,97±0,21 у ГП 2), яка, втім, істотно знизилася від значення в первинній контрольній точці на початку лікування в усіх групах спостереження, але найістотніше – в ГД (p<0,05 для всіх випадків). Слід також підкреслити, що вказані тенденції позитивної динаміки назальних та очних симптомів АР на 7-й день лікування зберігалися до кінця спостереження за пацієнтами та наприкінці дослідження ефективність лікування осіб у ГД виявилася достовірно вищою проти груп порівняння (p<0,05 для всіх випадків) як за назальними (рис. 4) (1,55±0,64 проти 2,45±0,77 та 3,24±0,89 бала відповідно), так і за очними (рис. 6) (0,39±0,21 проти 0,65±0,25 та 0,90±0,31 бала відповідно) симптомами.

Згідно з метою та методами дослідження ми провели бальну оцінку якості життя пацієнтів за опитувальником RQLQ у процесі лікування. Відповідні дані наведено в таблиці 5 і на рисунку 10. У контрольній точці (день 28-й) спостереження відзначено статистично достовірне покращення якості життя за опитувальником RQLQ у процесі лікування в усіх групах обстежених, але в ГД (середня оцінка – 3,52±1,22 бала проти 6,26±1,96 бала в ГП 1 та 8,01±2,28 бала в ГП 2) воно виявилося достовірно (p<0,05 для всіх випадків) більшим, аніж у ГП 1 і ГП 2, що також свідчило про вищу ефективність у лікуванні АР оригінального мометазону фуроату порівняно з генеричними його препаратами.

Наприкінці спостереження пацієнти й лікарі оцінили переносимість оригінального мометазону фуроату та його генеричних препаратів за такими критеріями: 1) дуже хороша; 2) хороша; 3) погана; 4) дуже погана. У ГД 25 (83,3%) пацієнтів вважали переносимість оригінального мометазону фуроату

ТАБЛИЦЯ 5. Бальна оцінка якості життя пацієнтів з АР у процесі спостереження (за опитувальником RQLQ)

Показники якості життя	ГД		ГП 1		ГП 2	
	День 1-й	День 28-й	День 1-й	День 28-й	День 1-й	День 28-й
Носові симптоми (RS)	9,58±4,36	1,55±0,64	9,72±4,19	2,45±0,77*	9,62±4,43	3,24±0,89#
Очні симптоми (ES)	3,15±1,76	0,39±0,21	2,88±1,67	0,65±0,25*	2,89±1,69	0,90±0,31#
Практичні проблеми (PF)	3,46±1,68	0,68±0,16	3,82±1,76	1,35±0,53*	3,78±1,78	1,58±0,55#
Обмеження активності (RL)	2,07±0,81	0,47±0,11	2,22±0,88	0,98±0,21*	2,29±0,84	1,16±0,27#
Інші симптоми (OS)	2,13±0,87	0,43±0,10	2,39±0,91	0,83±0,20*	2,32±0,89	1,13±0,26#
Загальна оцінка	20,39±9,48	3,52±1,22	21,03±9,41	6,26±1,96*	20,90±9,63	8,01±2,28#

*Примітки: * p<0,05 для порівняння кінцевих даних ГД та ГП 1; # p<0,05 для порівняння кінцевих даних ГД та ГП 2; & p<0,05 для порівняння кінцевих даних ГП 1 і ГП 2; достовірність вважається визначеною при p<0,05.*

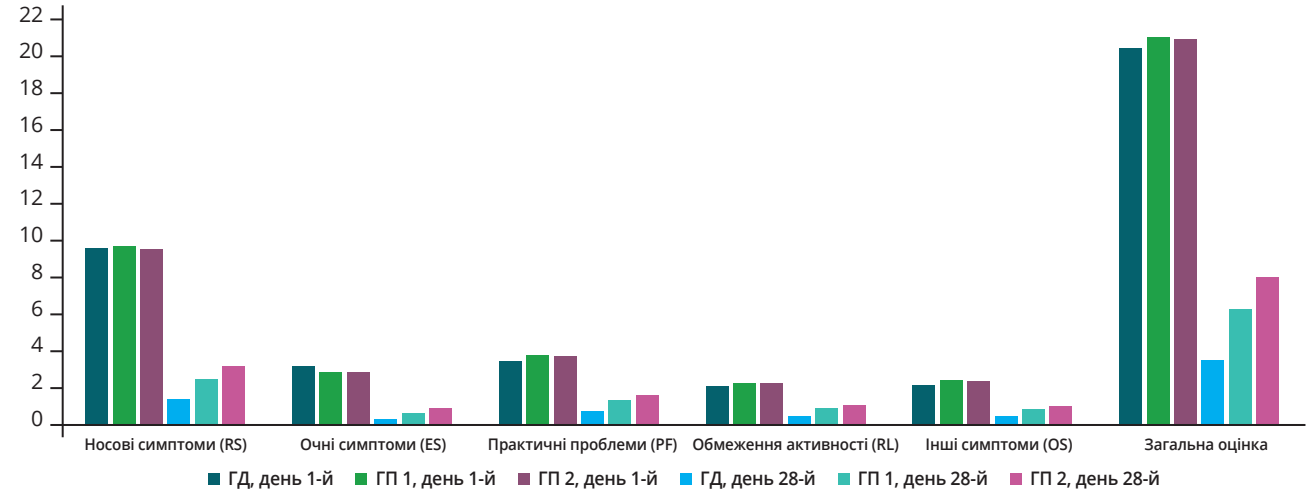


Рис. 7. Бальна оцінка якості життя пацієнтів з АР у процесі спостереження за опитувальником RQLQ (більший бал указує на гіршу якість життя)

дуже хорошою, 4 (13,3%) особи – хорошою та лише 1 (3,4%) пацієнт – поганою. Майже аналогічною була й оцінка переносимості мометазону фуроату з боку лікарів. Дуже хорошою вони вважали її у 24 (80,0%) осіб, хорошою – в 4 (13,3%) та поганою – у 2 (6,7%). Така оцінка переносимості препарату в ГД була пов'язана з тим, що вказані 2 особи відзначали відчуття печіння в носовій порожнині та подразнення слизової оболонки носа, які не завадили продовженню лікування. Дещо іншою виявилася оцінка пацієнтами та лікарями переносимості мометазону фуроату в ГП 1 і ГП 2. Зокрема, дуже хорошою її оцінили 18 (60,0%) пацієнтів у ГП 1 і 16 (53,3%) осіб у ГП 2, хорошою – 7 (23,3%) пацієнтів у ГП 1 і 7 (23,3%) осіб у ГП 2. При цьому 5 (16,7%) хворих у ГП 1 і 7 (23,3%) у ГП 2 оцінили переносимість мометазону фуроату як погану або дуже погану. Аналогічною виявилася оцінка переносимості генеричних препаратів мометазону фуроату з боку лікарів, оскільки 3 осіб з ГП 1 і 4 осіб з ГП 2 скаржилися на відчуття печіння в носовій порожнині, 2 особи з ГП 1 і 3 особи з ГП 2 мали подразнення слизової оболонки носа. Вказані побічні ефекти не стали перепоною для проведення подальшого лікування, але свідчили на користь кращої переносимості оригінального мометазону фуроату порівняно з його генеричними препаратами.

Важливе місце у визначенні ефективності лікування пацієнтів з АР займає оцінка контролю хвороби, яка проводилася лікарями й пацієнтами на початку та наприкінці спостереження з використанням стандартизованої ВАШ [13]. Відповідні результати наведено в таблицях 6 і 7. Вони додатково продемонстрували, що використання оригінального спрею мометазону фуроату, за оцінкою лікарів, у більшої кількості пацієнтів з АР дало змогу досягнути повного (у 80,0% у ГД проти 60,0% у ГП 1 та 53,4% у ГП 2) або часткового (у 16,7% у ГД проти 20,0% у ГП 1 та 26,7% у ГП 2) контролю над перебігом хвороби, що сумарно становило 96,7% випадків у ГД, 73,4% – у ГП 1 та 80,1% – у ГП 2. Отже, частота повного контролю перебігу АР через 28 днів спостереження, за оцінкою лікарів, збільшилася у 8 разів у ГД, в 4,5 раза в ГП 1 і в 3,2 раза в ГП 2. При цьому слід зазначити, що неконтрольованим перебіг АР залишився лише в 3,3% осіб у ГД проти 16,7% обстежених у ГП 1 та 20,0% осіб у ГП 2. Різниця результатів між групами достовірна, $p<0,05$ для всіх випадків.

ТАБЛИЦЯ 6. Оцінювання рівня контролю АР лікарями (n=30 для кожної групи обстежених)

Рівень контролю	До лікування в ГД	Після лікування в ГД
Контрольований перебіг	3 (10,0%)	24 (80,0%)*#&
Частковий контроль	9 (30,0%)	5 (16,7%)*&
Неконтрольований перебіг	18 (60,0%)	1 (3,3%)*#&
	До лікування в ГП 1	**Після лікування в ГП 1**
Контрольований перебіг	4 (13,3%)	18 (60,0%)*#
Частковий контроль	10 (33,3%)	7 (20,0%)*
Неконтрольований перебіг	16 (53,3%)	5 (16,7%)*#
	До лікування в ГП 2	**Після лікування в ГП 2**
Контрольований перебіг	5 (16,7%)	16 (53,4%)*&
Частковий контроль	9 (30,0%)	8 (26,7%)&
Неконтрольований перебіг	16 (53,3%)	6 (20,0%)*&

*Примітки: * достовірність розбіжностей у результатах у групах до та наприкінці спостереження; # достовірність розбіжностей між результатами в ГД та ГП 1 наприкінці спостереження; & достовірність розбіжностей між результатами в ГД та ГП 2 наприкінці спостереження; достовірність вважається визначеною при $p<0,05$.*

ТАБЛИЦЯ 7. Оцінювання рівня контролю АР пацієнтами (n=30 для кожної групи обстежених)

Рівень контролю	До лікування в ГД	Після лікування в ГД
Контрольований перебіг	5 (16,7%)	25 (83,3%)*#&
Частковий контроль	11 (36,7%)	4 (13,3%)*&
Неконтрольований перебіг	14 (46,7%)	1 (3,3%)*#&
	До лікування в ГП 1	**Після лікування в ГП 1**
Контрольований перебіг	6 (20,0%)	20 (66,7%)#
Частковий контроль	11 (36,7%)	5 (16,7%)*
Неконтрольований перебіг	13 (43,3%)	5 (16,7%)*#
	До лікування в ГП 2	**Після лікування в ГП 2**
Контрольований перебіг	7 (23,3%)	17 (56,7%)*&
Частковий контроль	11 (36,7%)	8 (26,7%)&
Неконтрольований перебіг	12 (40,0%)	5 (16,7%)*&

*Примітки: * достовірність розбіжностей у результатах у групах до та наприкінці спостереження; # достовірність розбіжностей між результатами в ГД та ГП 1 наприкінці спостереження; & достовірність розбіжностей між результатами в ГД та ГП 2 наприкінці спостереження; достовірність вважається визначеною при p<0,05.*

Подібними виявилися результати оцінки контролю симптомів АР і з боку пацієнтів. У більшої кількості пацієнтів з АР досягнуто повного (у 83,3% у ГД проти 66,7% у ГП 1 та 56,7% у ГП 2) або часткового (у 13,3% у ГД проти 16,7% у ГП 1 та 26,7% у ГП 2) контролю над перебігом хвороби, що сумарно становило 96,7% випадків у ГД, 83,4% – у ГП 1 та 83,4% – у ГП 2. Отже, частота повного контролю перебігу АР через 28 днів спостереження, за оцінкою пацієнтів, збільшилася в 5 разів у ГД, в 3,3 раза в ГП 1 і в 2,4 раза в ГП 2. При цьому слід підкреслити, що неконтрольованим перебіг АР залишився лише в 3,3% осіб у ГД проти 16,7% обстежених у ГП 1 та 26,7% осіб у ГП 2. Різниця результатів між групами достовірна, p<0,05 для всіх випадків.

ВИСНОВКИ

1. Назальний спрей мометазону фуроату є ефективним засобом у лікуванні пацієнтів з персистивним АР, оскільки він ефективно усуває назальні й очні симптоми хвороби, а також істотно покращує якість життя відповідної категорії осіб.

2. Оригінальний спрей мометазону фуроату (за швидкістю настання терапевтичного ефекту на 7-й день лікування та збереження такого ефекту на 28-й день спостереження) виявився ефективнішим, аніж обидва (іноземного та вітчизняного виробника) генеричні препарати мометазону фуроату, оскільки в процесі лікування саме оригінальним препаратом відзначено статистично достовірно вираженіше покращення назальних (за шкалою TNSS), очних (за шкалою TOSS) симптомів і показників якості життя (за опитувальником RQLQ) пацієнтів з АР.

3. За 4 тижні застосування оригінального та генеричних назальних спреїв мометазону фуроату в жодного пацієнта не було зареєстровано серйозних (носові кровотечі, виразки слизової оболонки носа, бронхоспазм, анафілаксія тощо) побічних ефектів терапії, які примусили б їх відмовитися від подальшого застосування препаратів мометазону фуроату, але менш серйозні (відчуття печіння в носовій порожнині, подразнення слизової оболонки носа) побічні ефекти частіше відзначалися при застосуванні генеричних препаратів мометазону фуроату, що свідчило про їх дещо гіршу переносимість.

4. Використання оригінального спрею мометазону фуроату дало змогу отримати повний або частковий контроль хвороби в більшої кількості пацієнтів з АР: 96,7% випадків у ГД, 73,4% – у ГП 1 та 80,1% – у ГП 2, за оцінкою лікарів, і в 96,7; 83,4 та 83,4% спостережень відповідно, за оцінкою пацієнтів. При цьому неконтрольованим перебіг АР залишився, за оцінкою лікарів, лише в 3,3% осіб у ГД проти 16,7% обстежених у ГП 1 та 20,0% осіб у ГП 2, а за оцінкою пацієнтів – у 3,3; 16,7 та 26,7% випадків відповідно.

5. Чотиритижневий курс застосування назального спрею мометазону фуроату не забезпечував повного зникнення назальних, очних симптомів і нормалізації якості життя в пацієнтів з персистивним АР, тому лише комплексний підхід (освітні програми, елімінаційні заходи, тривала фармакотерапія, АСІТ) має використовуватися у веденні цієї категорії пацієнтів.

Список літератури – в редакції.

ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЇ НА ВКРИТИХ ШЕРСТЮ ТВАРИН

Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ПЕРЕХРЕСНА РЕАКТИВНІСТЬ НА АЛЕРГЕНИ ВКРИТИХ ШЕРСТЮ ТВАРИН

Перехресні реакції відіграють ключову роль в інтерпретації результатів діагностичних тестів. Розуміння механізмів перехресної алергії дає змогу прогнозувати, які алергени можуть спричиняти клінічні прояви навіть у разі первинного контакту. У цьому контексті особливе значення мають результати багатокомпонентних досліджень, зокрема під час формулювання рекомендацій для пацієнта та вибору відповідної імуномодулювальної терапії.

Перехресні реакції зумовлені спорідненістю двох алергенів, які розпізнаються тим самим алергенспецифічним імуноглобуліном Е (acIgE). Вважається, що якщо дві білкові молекули є приблизно на 70% ідентичними за амінокислотним складом, то це може спричинити «помилку» acIgE та, відповідно, виникнення перехресних реакцій.

Ліпокалінам, які є основними алергенними білками вкритих шерстю тварин, притаманна висока міжвидова спорідненість, тому, ймовірно, саме вони відповідають за більшість перехресних реакцій у цій групі. Кілька досліджень продемонстрували, що полісенсибілізація до ліпокалінів, отриманих від укритих шерстю тварин, пов'язана з тяжчими алергічними симптомами, що вражають дихальні шляхи, підвищенням концентрації біомаркерів бронхіальної астми та гострими порушеннями функції дихання. Для позначення цього явища було запроваджено термін «молекулярне поширення». Слід зауважити, що перехресна реактивність IgE не завжди свідчить про клінічну перехресну реакцію. У деяких клінічних ситуаціях важливо визначити первинне джерело алергену, особливо якщо планується проведення специфічної імунотерапії.

Hemmer і співавт. виявили, що подвійна сенсибілізація до алергенів котів і собак, котів і коней, а також полісенсибілізація асоціювалися з підвищеною поширеністю крос-реактивних ліпокалінів Fel d 4 / Can f 6 / Equ c 1 і Fel d 7 / Can f 1. Хоча ці ліпокаліни не є надійними маркерами істинної сенсибілізації, порівняння сироваткових рівнів IgE може допомогти виявити первинний сенсибілізатор.

ЧИ ІСНУЮТЬ ДІАГНОСТИЧНІ СТАНДАРТИ ЩОДО АЛЕРГІЇ НА ВКРИТИХ ШЕРСТЮ ТВАРИН?

На сьогодні більшість даних щодо діагностики та частоти сенсибілізації до вкритих шерстю тварин зосереджена на двох найпоширеніших видах домашніх улюбленців – собаках і котах. Безперечно, алергія на котів і собак є дуже поширеним явищем, що суттєво впливає на якість життя. Однак зі збільшенням кількості менш поширених домашніх тварин діагностичні методи мають адаптуватися до нових потреб пацієнтів.

У 2022 році Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI) опублікувала оновлені рекомендації, які охоплюють питання молекулярної діагностики. У розділі, присвяченому алергії на вкритих шерстю тварин, рекомендовано використовувати низхідну стратегію (top-down, рис. 1).

Вищезазначені рекомендації також наголошують, що при використанні стандартизованих екстрактів у шкірних прик-тестах безпечно застосовувати алергенні екстракти котів. Водночас екстракти собачих алергенів, вироблені різними компаніями, слід використовувати з обережністю, оскільки вони демонструють значні відмінності щодо основних собачих алергенів. Дані щодо користі застосування екстрактів алергенів коней наразі немає. На думку авторів рекомендацій, загальна концентрація IgE в людей, які страждають на алергію до вкритих шерстю тварин, не має значної клінічної значущості, а ключовим для ідентифікації основного джерела сенсибілізації є визначення acIgE.

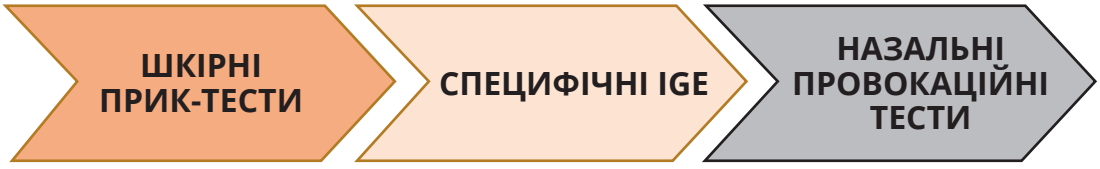


Рис. 1. Порядок діагностичних обстежень для виявлення алергії на шерсть тварин (EAACI, 2022)

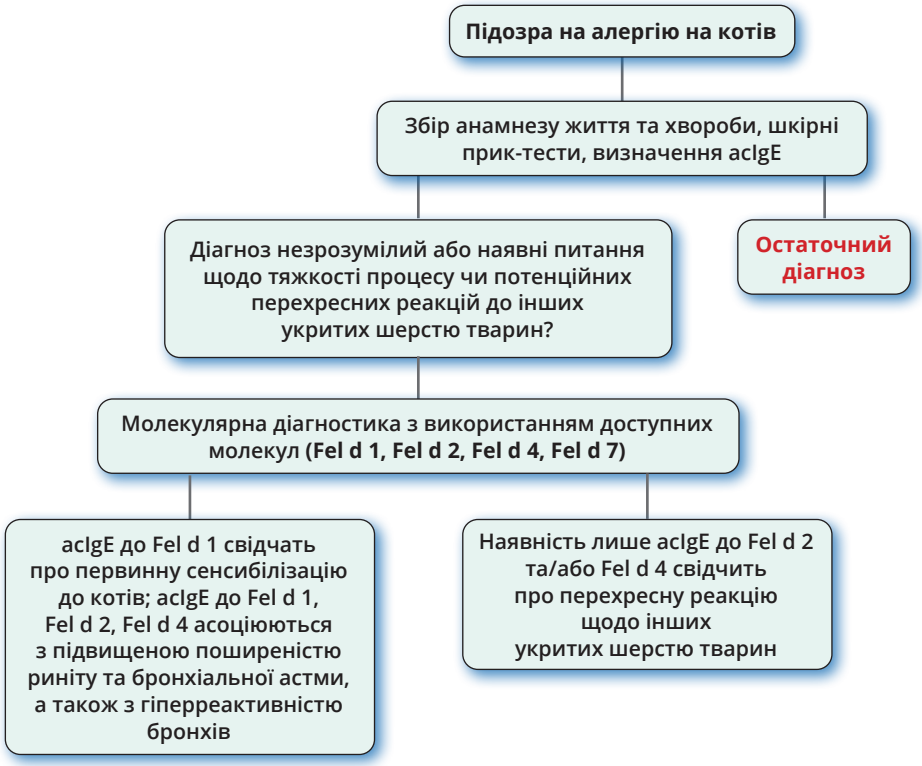


Рис. 2. Діагностичний алгоритм для алергії на котів

Також зазначено, що в складних випадках можливо виконати назальний провокаційний тест, особливо для діагностики алергії на собак. У випадку з котами такі тести зазвичай не є необхідними для встановлення діагнозу та планування лікування, але можуть бути показані в певних ситуаціях: наприклад, у разі полісенсибілізації або якщо результати шкірних тестів і аналізів на lgE є суперечливими. EAACI розробила діагностичні схеми для ведення пацієнтів з підозрою на алергію на трьох найпоширеніших домашніх тварин (рис. 2 – коти, рис. 3 – собаки, рис. 4 – коні).

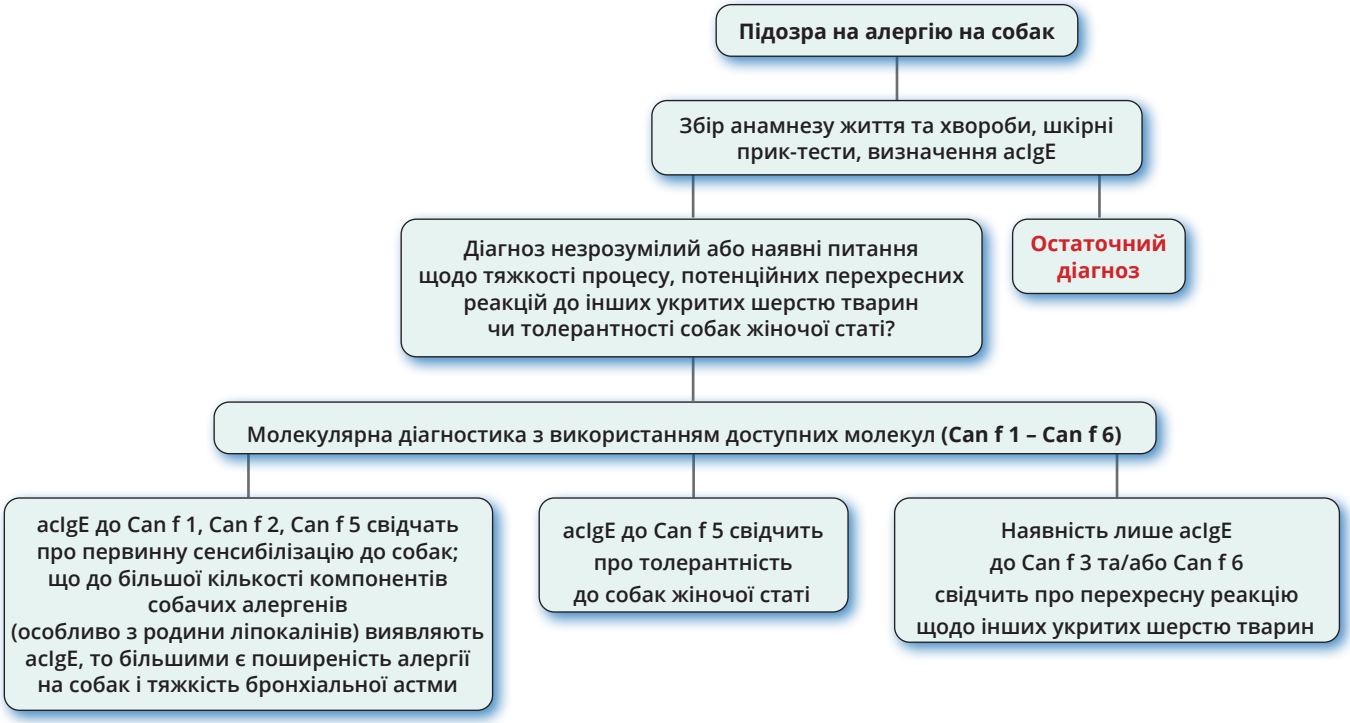


Рис. 3. Діагностичний алгоритм для алергії на собак

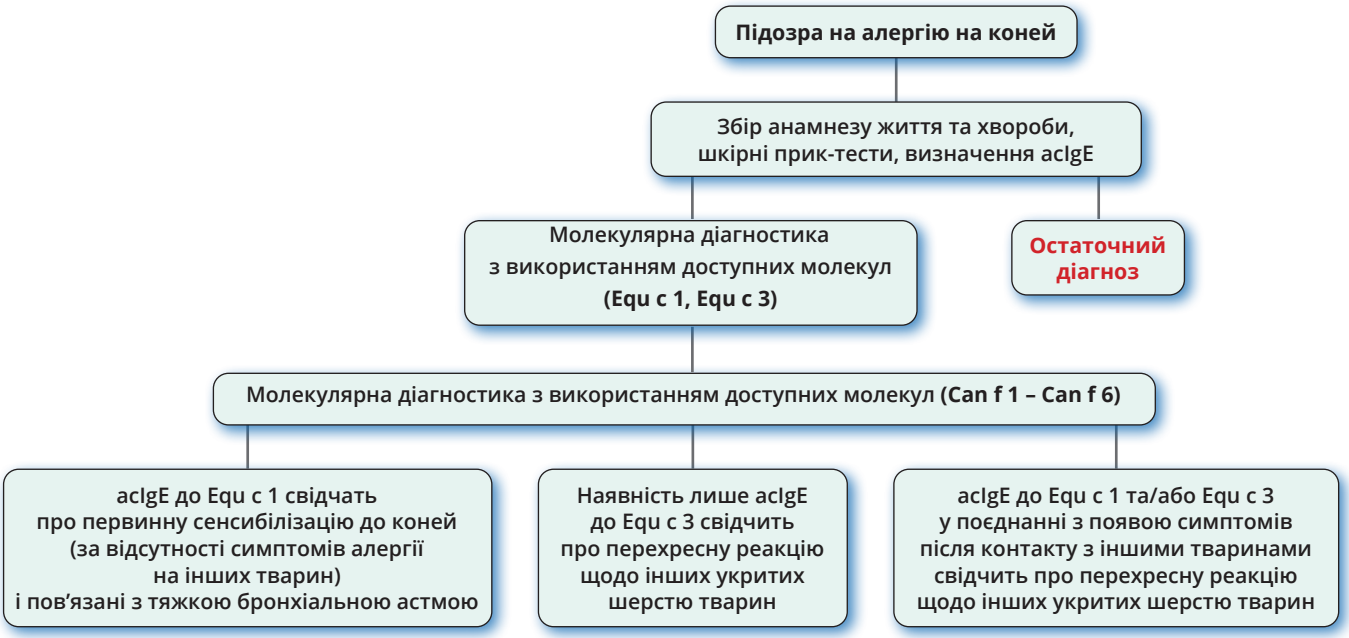


Рис. 4. Діагностичний алгоритм для алергії на коней

Лікування сенсибілізації до домашніх тварин передбачає уникнення контакту з їхніми алергенами, симптоматичну терапію, а в деяких випадках – імунотерапію та біологічне лікування, наприклад омалізумабом. Зазвичай пацієнти отримують симптоматичне лікування, котре залежить від природного перебігу їхньої хвороби. Більшість людей з алергією на кішок або собак також страждають на бронхіальну астму й алергічний риніт і мають отримувати відповідне лікування.

ВИСНОВКИ

Алергія на вкритих шерстю тварин, поширеність якої продовжує зростати, набуває дедалі більшого значення в клінічній практиці алерголога. У процесі діагностики можна використовувати широкий арсенал алергологічних тестів, як *in vitro*, так й *in vivo*, проте особливу роль відіграє саме молекулярна діагностика. Вона є єдиним методом, що дає змогу достовірно визначити первинну сенсибілізацію, прогнозувати перехресні реакції й ухвалювати точні терапевтичні рішення.

На сьогодні більшість наукових публікацій присвячена алергії на котів, собак і коней, натомість попри доступність молекулярних тестів інформація про алергію на інші види тварин (велика рогата худоба, гризуни, вівці) залишається обмеженою. Подальші дослідження цих груп алергенів сприятимуть покращенню клінічної практики та допоможуть лікарям ухвалювати обґрунтованіші рішення щодо лікування пацієнтів із сенсибілізацією до цих алергенів.

Варто зазначити, що діагностика алергії на вкритих шерстю тварин значною мірою подібна до діагностики інших алергій на інгаляційні алергени, однак існують певні важливі відмінності. Доступні можливості діагностики обмежені через малий набір тваринних алергенів, які широко використовуються в клінічній практиці. Провокаційні тести все ще застосовуються вкрай рідко.

Автори огляду сподіваються, що цей матеріал сприятиме кращому розумінню діагностики алергії на вкритих шерстю тварин, окресливши як її можливості, так і обмеження, що зрештою сприятиме покращенню якості життя пацієнтів, які страждають на цю форму алергії.

Література

Rosada T., Lis K., Bartuzi Z., Grześk-Kaczyńska M., Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of allergy to furry animals – possibilities in 2024. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13 (11): 3239. doi: 10.3390/jcm13113239.

РІАЛТРІС: ШВИДКИЙ ПОЧАТОК ДІЇ, ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ВІДМІННА ПЕРЕНОСИМІСТЬ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічний риніт (АР) є найпоширенішим алергічним захворюванням, яке істотно погіршує якість життя, через що має несприятливий соціальний та економічний вплив. Ключові стандарти діагностики та лікування АР регулярно публікує й оновлює ініціатива ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму»). Відповідно до їхніх рекомендацій виділяють інтермітивну та персистивну форми АР, а також нетяжкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг [1].

ЛІКУВАННЯ АР: АКЦЕНТ НА ІНТРАНАЗАЛЬНІ ЗАСОБИ

Протиалергічні медикаменти, що застосовуються в разі АР, поділяються на симптоматичні засоби швидкої дії (антигістамінні препарати [АГП], холінолітики, α-міметики, симпатоміметики) та протизапальні засоби (глюкокортикостероїди [ГКС]). АГП представлені в інтраназальній і пероральній лікарських формах. Інтраназальні АГП (ІнАГП) реалізують свою дію вже через 15-30 хвилин після вприскування, натомість на розвиток ефекту пероральних АГП слід чекати в межах 60-120 хвилин. Відомим ІнАГП є олопатадину гідрохлорид, який ефективно усуває серозні виділення з носа, свербіж і чхання завдяки селективній блокаді H_1-рецепторів і стабілізації опасистих клітин. Олопатадин не метаболізується в печінці, а виділяється із сечею [1].

У лікуванні АР повний терапевтичний ефект можливий лише за умови застосування інтраназальних ГКС (ІнГКС), оскільки вони здатні блокувати запальні механізми, запущені й гуморальним, і клітинним імунітетом. ІнГКС зменшують вироблення прозапальних цитокінів та інших запальних медіаторів, впливаючи майже на всі етапи запального процесу на рівні клітинного ядра. Клінічний ефект досягається через 12 годин, а оптимальні результати – через 3 дні лікування. Нова ера в застосуванні топічних ГКС у лікуванні запалення дихальних шляхів розпочалася в 1972 р., коли було відкрито ГКС, які значною мірою елімінуються під час першого проходження через печінку, а отже, є безпечними. До цих препаратів належать мометазону та флутиказону фуроат, флутиказону пропіонат і будесонід. Особливу увагу варто приділити фуроатам, оскільки бічний ланцюг цих молекул забезпечує їм високу ліпофільність, а також сприяє їхньому всмоктуванню в епітелії носа та подальшому захопленню фосфоліпідами клітинних мембран. Унаслідок цього препарати мають потужну місцеву дію, але не чинять системних ефектів. Фармакокінетичні властивості фуроатів наближають їх до ідеального терапевтичного індексу, тобто максимального лікувального ефекту на тлі мінімуму побічних дій [1]. Порівняльний аналіз терапевтичних індексів різних ІнГКС виявив перевагу мометазону фуроату над тріамцинолоном, флутиказону пропіонатом і будесонідом. Останньому була притаманна найбільша кількість небажаних побічних явищ [2]. Потужний метаболізм мометазону під час першого проходження через печінку зумовлює те, що в системний кровообіг потрапляє лише <1% препарату. Біодоступність мометазону фуроату становить <0,1%, що забезпечує відсутність системної дії чи побічних ефектів. Мометазону також не притаманні тахіфілаксія та міжлікарські взаємодії з іншими препаратами, які застосовуються в лікуванні АР. Після кількох місяців нанесення мометазону на слизову оболонку носа та бронхів не лише не спостерігається ушкодження епітелію, а навіть відзначається його регенерація [1].

РІАЛТРІС: ІНГКС ТА ІНАГП В ОДНОМУ НАЗАЛЬНОМУ СПРЕЇ

У січні 2022 р. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) з метою оптимізації лікування АР схвалило інноваційну комбінацію ІнАГП олопатадину гідрохлориду й ІнГКС мометазону фуроату (Оло/Мом) [9], яка представлена під назвою Ріалтріс («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд»). Клінічна успішність цієї комбінації зумовлена тим, що олопатадин забезпечує швидке досягнення контролю симптомів АР, а мометазон потужно пригнічує запалення на рівні клітинного ядра, протидіючи

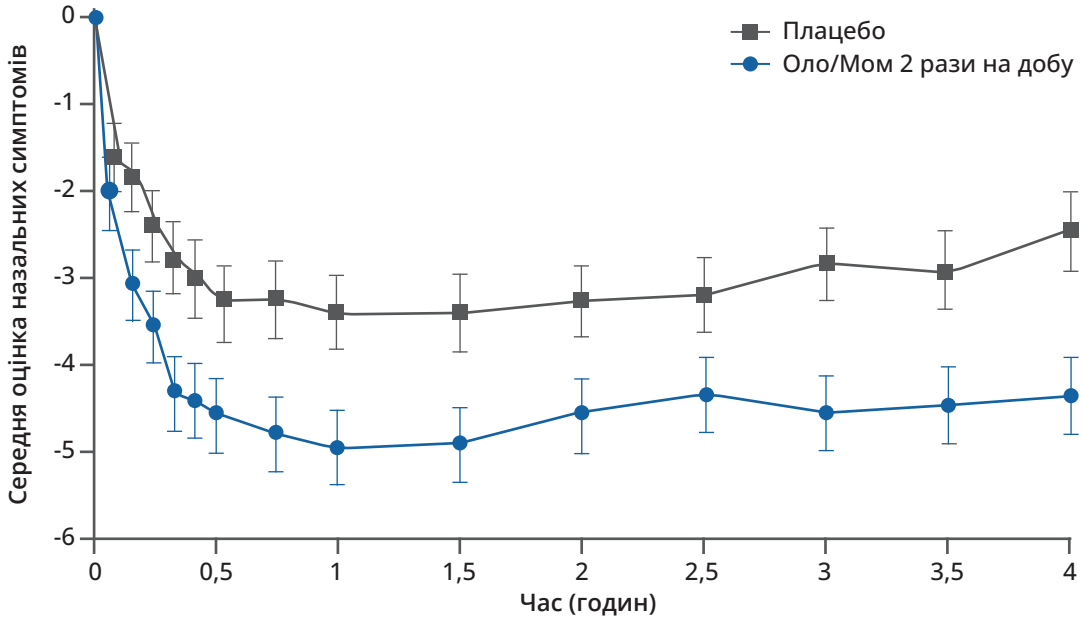


Рис. 1. Швидкість настання ефекту комбінації Оло/Мом у пацієнтів з АР

повторному розвитку цих симптомів і реалізуючи стабільну довготривалу дію. Важливо, що завдяки швидкій дії олопатадину пацієнт швидко відзначає суб'єктивне покращення та комфорт, які потім підкріплюються довгостроковим протизапальним ефектом мометазону. Крім того, застосування двох препаратів з різними механізмами дії дає змогу зменшити дози обох активних речовин, зменшуючи ризик побічних ефектів. Комбінація Оло/Мом дає можливість застосовувати один препарат замість кількох, що є зручним для пацієнта та збільшує прихильність до лікування [1]. Загалом ключовими перевагами Ріалтрісу є швидкий початок дії, висока ефективність і відмінна переносимість.

ШВИДКИЙ ПОЧАТОК ДІЇ

Ефект комбінації Оло/Мом (Ріалтріс) настає дуже швидко. За даними F.C. Hampel і співавт. (2019), він розвивається вже через 15 хвилин після вприскування, а в дослідженні P. Patel і співавт. (2019) описано ще швидше покращення сумарної оцінки назальних симптомів у разі застосування назального спрею Оло/Мом, а саме через 10 хвилин після вприскування (рис. 1).

Окрім швидкого настання ефекту, комбінації Оло/Мом властива значна тривалість дії завдяки мометазону. Останньому притаманний феномен тиксотропії, який передбачає перебудову колоїдної структури препарату та, відповідно, збільшення часу перебування на слизовій оболонці носа [1].

ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ

За даними метааналізу R. Chen і співавт. (2022), комбінація Оло/Мом (Ріалтріс) продемонструвала значущу перевагу над плацебо за такими шкалами, як рефлективна оцінка загальних назальних симптомів (rTNSS), миттєва оцінка загальних назальних симптомів (iTNSS), рефлективна оцінка загальних очних симптомів (rTOSS), миттєва оцінка загальних очних симптомів (iTOSS), оцінка назальних симптомів лікарем (PNSS), оцінка якості життя, пов'язаної з ринокон'юнктивітом (RQLQ), тест оцінювання контролю риніту (RCAT) [4].

Одним з наріжних каменів доказової бази фіксованої комбінації Оло/Мом є дослідження P. Patel і співавт. (2019), у якому пацієнтів з АР рандомізували в групи цієї комбінації 1 або 2 рази на добу та плацебо. Застосування Оло/Мом сприяло статистично достовірному покращенню оцінки за iTNSS порівняно з плацебо (для Оло/Мом 2 рази на добу середня відмінність становила −3,60 бала; 95% довірчий інтервал [ДІ] – від −4,89 до −2,30; для Оло/Мом 1 раз на добу середня відмінність становила −3,05 бала; 95% ДІ – від −4,35 до −1,76; p<0,0001 в обох випадках) (рис. 2).

Також підтверджено перевагу комбінації Оло/Мом над монотерапією кожним окремим інгредієнтом (рис. 3) [3, 5].

Ефективність Оло/Мом у лікуванні сезонного АР і покращенні якості життя пацієнтів доведена й у дітей віком 6-11 років. Поширеність побічних ефектів не відрізнялася від групи плацебо [6].

Загалом показники ефективності та безпеки комбінації Оло/Мом є зіставними з аналогічними параметрами комбінації азеластин/флутиказон. Однак проведений порівняльний аналіз за 11 доменами виявив перевагу Оло/Мом (Ріалтрісу). Із цих 11 доменів 7 належали до сенсорних (смак препарату, післясмак препарату, запах препарату, подразнення

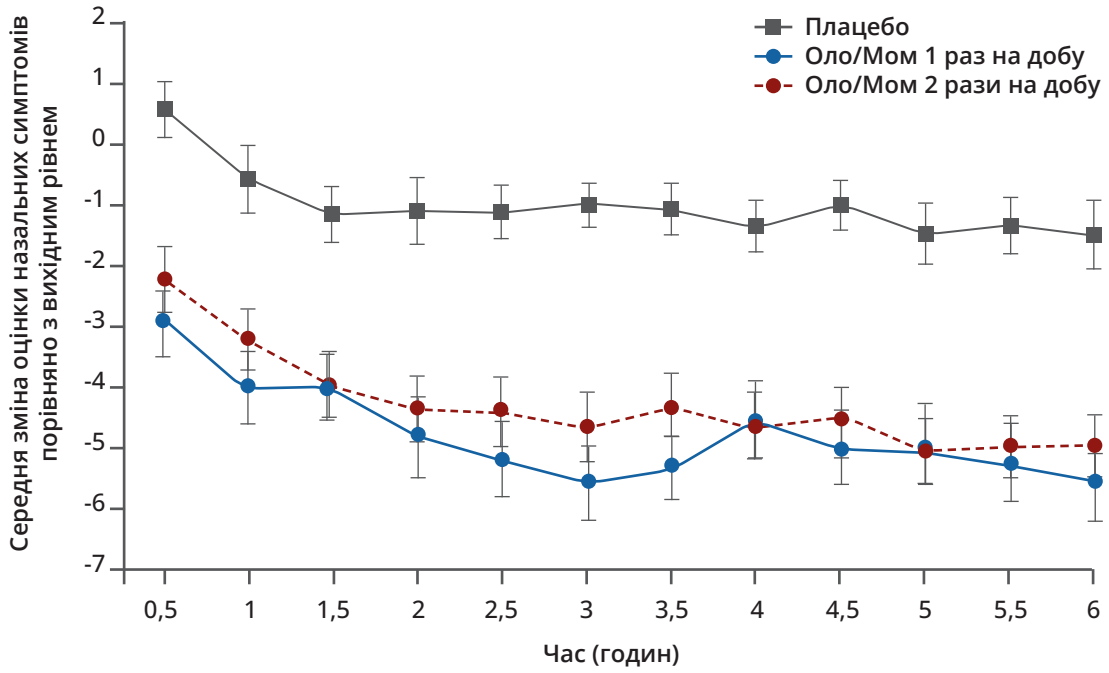


Рис. 2. Середня зміна загальної оцінки назальних симптомів на тлі застосування комбінації Оло/Мом 1 або 2 рази на добу та плацебо

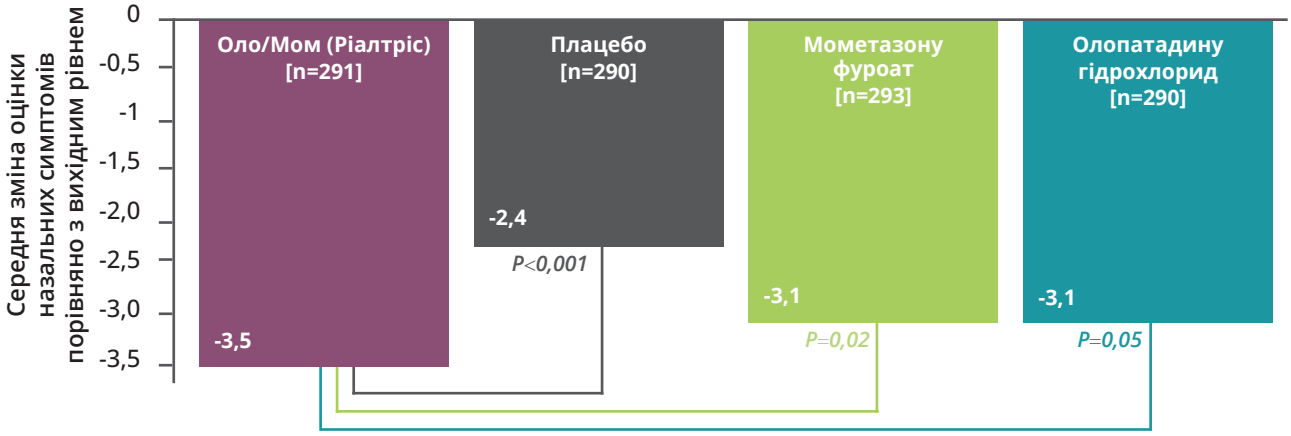


Рис. 3. Зниження показника rTNSS після 14-денного застосування комбінації Оло/Мом (Ріалтріс), плацебо, мометазону фуроату й олопатадину гідрохлориду [5]

носа, чхання у відповідь на вприскування препарату, назальне/постназальне стікання, сухість носа/горла), а 4 – до пов'язаних з лікуванням (зручність, швидкість початку дії, тривалість дії, контроль АР). Пацієнти, які отримували Оло/Мом, були достовірно більш задоволені лікуванням, аніж особи групи азеластину/флутиказону, в 7 з 11 проаналізованих доменах, передусім сенсорного характеру [10].

ВІДМІННА ПЕРЕНОСИМІСТЬ

У дослідженні, присвяченому оцінюванню довгострокової (52 тижні застосування) безпеки й ефективності комбінації Оло/Мом (Ріалтріс; 2 рази на добу), з'ясувалося, що цей препарат достовірно зменшував оцінку за шкалами rTNSS і PNSS, покращував якість життя за шкалою RQLQ і добре переносився. Безпека препарату ретельно моніторувалася на підставі побічних явищ, результатів лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності та фізикального обстеження. Слід також зауважити, що в пацієнтів не виникало тахіфілаксії [7].

Узагальнення даних досліджень III фази виявило, що найпоширенішими побічними явищами на тлі приймання комбінації Оло/Мом виступали дисгевзія та носові кровотечі. Анафілактичні реакції не спостерігалися. Тривале застосування цієї комбінації не асоціювалося зі зниженням її ефективності. Для старих ІнГКС існували дані про сповільнення лінійного росту в дітей, але нові ІнГКС, зокрема мометазону фуроат, не чинять цього негативного впливу [9].

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД + МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

Моя

КОМБІНАЦІЯ

*для вдалого дня**

*Полегшення 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 фуроат; 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуроату моногідрату еквівалентно мометазону фуроату 25 мкг; Лікарська форма. Спрей назальний дозований, суспензія. Клінічні характеристики. Показання. Сезонний алергічний риніт. Протипоказання. Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуроату 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 фуроат 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 впорскування 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 Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Блок III, село Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Бадді, 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, симпозіумах 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. Gross 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. Segall N et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.

Glenmark
A new way for a new world

ВИСНОВКИ

Поєднання ІнГКС та ІнАГП застосовується в лікуванні й інтермітивного, й персистивного АР і посідає провідну позицію в сучасних алгоритмах лікування цієї хвороби водночас як засіб першої лінії та як препарат для інтенсифікації лікування [8].

Фіксована комбінація Оло/Мом (Ріалтріс) являє собою ефективний і безпечний інтраназальний препарат зі швидким і тривалим ефектом. Комбінацію Оло/Мом доцільно застосовувати для всіх пацієнтів з АР, включно з особами з коморбідними станами. Лікування слід розпочинати ще до очікуваного контакту з алергеном або за появи перших симптомів (свербежу, чхання, слизистих виділень з носа чи кон'юнктивіту алергічного генезу). Відповідно до рекомендацій ARIA фіксована комбінація Оло/Мом є препаратом вибору для пацієнтів, у яких попередня монотерапія ІнГКС або АГП не забезпечила достатнього терапевтичного ефекту. Лікування за допомогою Оло/Мом (Ріалтріс) не лише покращує стан пацієнта, а й зменшує ризик ускладнень, включно із синуситом [1].

Література

1. *Samoliński B., Wojas O., Lipiec A., et al. Intranasal combo: fixed-dose combination of mometasone furoate and olopatadine hydrochloride in therapeutic strategies for rhinosinusitis. Otolaryngol. Pol. 2023; 77 (6): 43-50. doi: 10.5604/01.3001.0054.0941.*
2. *Schäfer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Rhinology. 2011; 49: 272-280.*
3. *Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2019; 40: 261-272.*
4. *Chen R., Zheng D., Zhang Y., Sima G. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2022; 279: 1691-1699.*
5. *Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2019; 122: 630-638.*
6. *Prenner B.M., Amar N.J., Hampel F.C., Caracta C.F., Wu W. Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2022; 129: 618-626.*
7. *Segall N., Prenner B., Lumry W., et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2019; 40: 301-310.*
8. *Lipiec A., Jurkiewicz D. A new therapeutic option in the management of allergic rhinitis. Otolaryngol. Pol. 2021; 75 (5): 44-51. doi: 10.5604/01.3001.0015.4556.*
9. *Klimek L., Klimek F., Bergmann C., et al. Efficacy and safety of the combination nasal spray olopatadine hydrochloride – mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. Allergo J. Int. 2024; 33: 9-19. doi: 10.1007/s40629-023-00282-5.*
10. *Fifer S., Toh L., Barkate H., et al. Patient satisfaction and sensory attributes of nasal spray treatments of olopatadine hydrochloride / mometasone furoate monohydrate and azelastine hydrochloride / fluticasone propionate for allergic rhinitis in Australia – an observational real-world clinical study. Patient Prefer. Adherence. 2023; 17: 141-151.*
11. *Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2019 Feb; 122 (2): 160-166.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.10.011.*

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»

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ: КЛЮЧОВА РОЛЬ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

Алергічний риніт (АР) виникає внаслідок опосередкованої імуноглобулінами (Ig) Е відповіді на інгальовані алергени й характеризується чханням, закладеністю носа, свербежем носа та ринореєю.

Цій хворобі властиві значний несприятливий вплив на якість життя, сон, робочу та навчальну працездатність, емоційний стан, соціальні взаємодії, а також часте сполучення з такими коморбідними станами, як кон'юнктивіт і бронхіальна астма (БА). Коморбідностями АР також виступають випітний середній отит, синусит, ларингіт, обструктивне апное сну, бруксизм і навіть порушення оклюзії зубів [1, 2, 6].

Раніше АР поділяли на сезонний і цілорічний, але з огляду на значну поширеність полісенсибілізації ініціатива ARIA («АР і його вплив на БА») запропонувала натомість поділ на інтермітуючий і персистуючий АР (рис. 1). Також виділяють два додаткові класи АР: професійний, асоційований з алергенами робочого місця, та локальний з доказами вироблення IgE слизовою оболонкою носа без системної атопії [1, 2].

АР є загальносвітовою проблемою, оскільки його поширеність у деяких країнах сягає 50%. Наприклад, за даними дослідження ECRHS (35 центрів, 15 країн), поширеність АР у пацієнтів віком 20-44 роки становить від 11,8 до 46,0% [1]. Цікаво, що серед чоловіків АР поширеніший до статевого дозрівання, а серед жінок – після. Зафіксовано й інші статеві відмінності в патогенезі, перебігу та коморбідностях АР (рис. 2) [2].

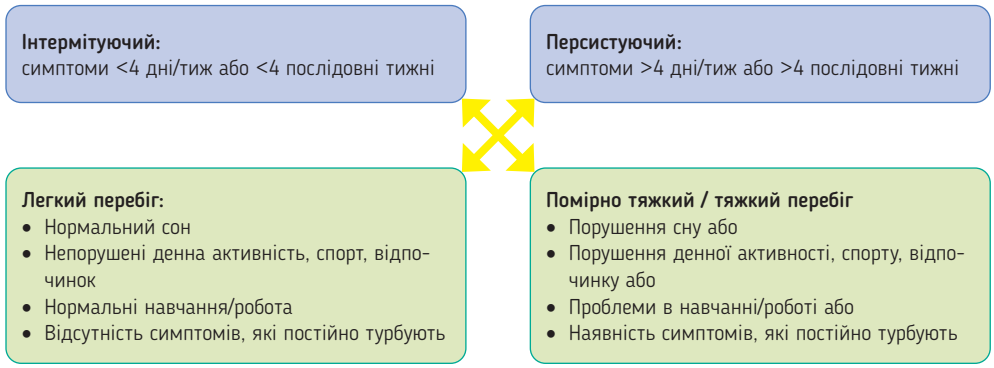


Рис. 1. Класифікація АР [7]

Рис. 2. Статеві відмінності в характеристиках АР

Рис. 3. Тригери АР

Порівняно з 1960-ми рр. поширеність АР у всьому світі значно зросла. Експерти пов'язують цю епідеміологічну тенденцію з атопією – схильністю виробляти антитіла класу IgE у відповідь на різні чинники довкілля [1].

Факторами ризику АР виступають уживання антибіотиків, забруднення повітря, контакт зі свійськими тваринами, котами та собаками, куріння батьків. Більшість цих факторів ризику також збільшують імовірність розвитку БА й атопічного дерматиту [1]. Тригери АР, які безпосередньо спричиняють клінічну симптоматику, поділяють на кілька груп: алергени, професійні тригери, полютанти та фармакопрепарати (рис. 3) [6].

Патогенез АР передбачає не лише гостру реакцію на контакт з алергеном, а й так звані реакції пізньої фази, котрі зумовлюють тривале збереження симптомів. Часті повторні контакти з алергеном спричиняють іще один притаманний АР феномен – так званий праймінг, суть якого полягає в тому, що з часом алергічну реакцію провокує дедалі менша кількість алергену. Наприклад, наприкінці сезону пилкування пацієнти з АР реагують уже на дуже малі кількості пилку в повітрі. Праймінг зумовлений накопиченням опасистих клітин і базофілів у слизовій оболонці носа та гіперреактивністю назальної слизової оболонки [1].

Окремою проблемою, яку не слід недооцінювати, є АР у дітей. У віці 2-3 років симптоми АР спостерігаються приблизно у 20% дитячого населення, у віці до 6 років – у 40%, у підлітковому періоді – в 30%. У дітей АР часто спричиняє втомлюваність, зменшує тривалість концентрації уваги, погіршує пам'ять і здатність до навчання, що батьки нерідко помилково трактують як поведінкові розлади [4]. За відсутності лікування АР не лише погіршує фізичний і психосоціальний стан дитини, а й може спричиняти розвиток таких тяжких наслідків, як БА, синусит і середній отит [13].

Лікування АР передбачає уникнення алергенів, застосування H_1-антигістамінних препаратів (АГП), інтраназальних глюкокортикостероїдів і алергенспецифічної імунотерапії. Незважаючи на різні можливості лікування, значна кількість пацієнтів залишається незадоволеною, оскільки абсолютне вилікування неможливе, а закріплений лікар не завжди враховує особисті побажання пацієнта. Для ефективного лікування АР потрібний високий ступінь прихильності, проте значна кількість пацієнтів не дотримується рекомендацій лікаря й тому не отримує бажаного результату [1].

Одну з провідних позицій у лікуванні АР посідають пероральні АГП. Окрім високої ефективності, перевагами цих препаратів є застосування 1 раз на добу, швидке настання ефекту. До того ж велика частина пацієнтів віддає перевагу саме пероральній фармакотерапії. Різним представникам класу пероральних АГП притаманні різні хімічна структура, фармакокінетика й потенціал взаємодій з іншими ліками та продуктами харчування. Традиційно АГП поділяють на два покоління [1, 3, 5]. Однією з останніх синтезованих молекул АГП є левоцетиризин (рис. 4) – R-енантіомер цетиризину гідрохлориду, який продемонстрував відмінні показники ефективності та безпеки при лікуванні АР і хронічної кропив'янки в дорослих і дітей у низці досліджень і великих метааналізів.

Наприклад, один із цих метааналізів продемонстрував, що в пацієнтів з АР левоцетиризину слід віддавати перевагу над дезлоратадином, оскільки левоцетиризину властиві швидший початок дії та стійкіший ефект [9]. Порівняння левоцетиризину з дезлоратадином, проведене в камері для провокаційних алергопроб, виявило, що левоцетиризин починає діяти через 1 годину, а дезлоратадин – лише через 3 години. Крім того, через 24 години після застосування препарату ефект левоцетиризину є вираженішим (рис. 5) [19].

Алерзин

левоцетиризин

Попереджає розвиток та полегшує перебіг алергічних реакцій*

ПОКАЗАННЯ

✓ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ** ✓ **КРОПИВ'ЯНКА**

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

ДОРОСЛІ ТА ДІТИ СТАРШІ 6 РОКІВ
20 крапель (5 мг) або 1 таблетка на добу
ДІТИ 2-6 РОКІВ
5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: підвищена чутливість до левоцетиризину або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39. Візуалізація згенерована із використанням штучного інтелекту.

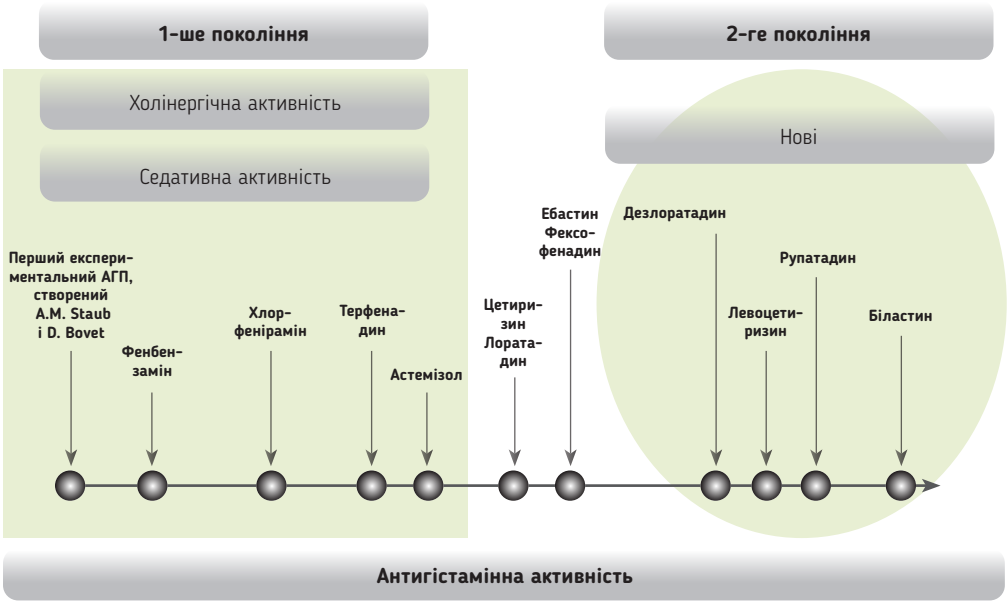


Рис. 4. Часова пряма створення АГП [8]

За даними іншого масштабного метааналізу (n=18 014), левоцетиризин характеризувався меншою кількістю проявів седації та менш вираженою зміною часу реакції порівняно з АГП 1-го покоління [10]. Метааналіз 7 подвійно сліпих плацебоконтрольованих досліджень виявив, що як монотерапія левоцетиризин є достовірно ефективнішим за лоратадин у зменшенні загальної оцінки симптомів АР. За підрахунками авторів метааналізу, розмір ефекту порівняно з плацебо для левоцетиризину становив -0,59 (95% довірчий інтервал [ДІ] від -0,89 до -0,29), а для лоратадину – лише -0,21 (95% ДІ від -0,31 до -0,1) [17].

Надважливим елементом доказової бази левоцетиризину є метааналіз даних понад 90 тисяч пацієнтів, у якому левоцетиризин виявився єдиним АГП, що продемонстрував значущу перевагу над іншими (дезлоратадином, ебастином, фексофенадином) за загальною шкалою назальних симптомів АР (Total Nasal Symptoms Score, TNSS) і загальною шкалою очних симптомів АР (Total Ocular Symptoms Score, TOSS). Автори радять застосовувати при АР, особливо в тяжких випадках, монотерапію левоцетиризином, оскільки її ефект виявився навіть потужнішим за комбінацію цього ж АГП з інтраназальними глюкокортикостероїдами. На думку науковців, такий парадоксальний висновок пояснюється погіршенням прихильності на тлі застосування двох препаратів з різними шляхами введення (рис. 6) [11]. Слід зауважити, що перевага левоцетиризину над фексофенадином може бути зумовлена більшою тривалістю дії першого. За даними дослідження, проведеного в провокаційних камерах, через 2 години після приймання цих АГП покращення було приблизно

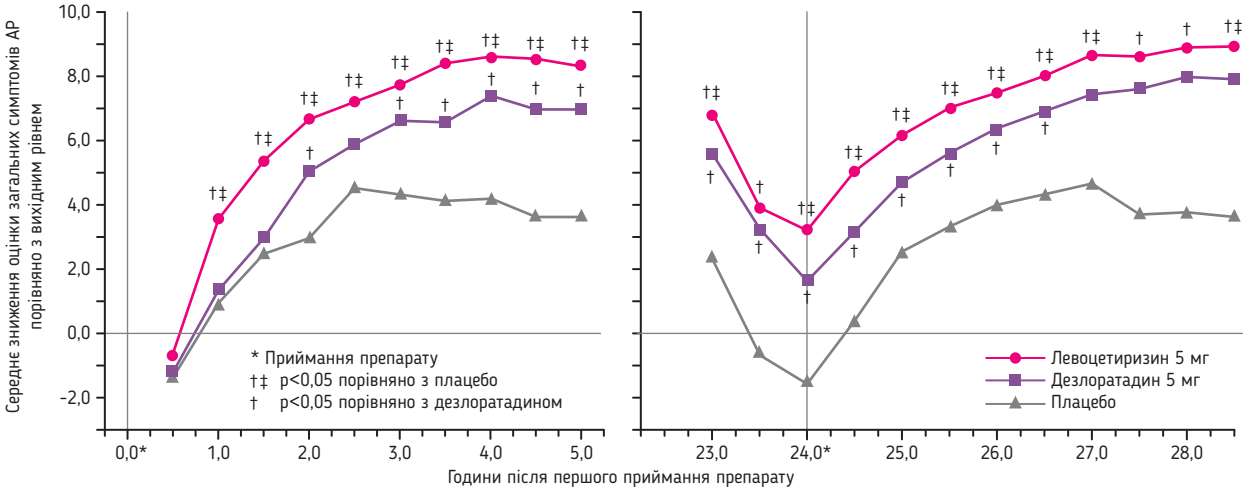


Рис. 5. Середнє зниження оцінки загальних симптомів АР порівняно з вихідним рівнем

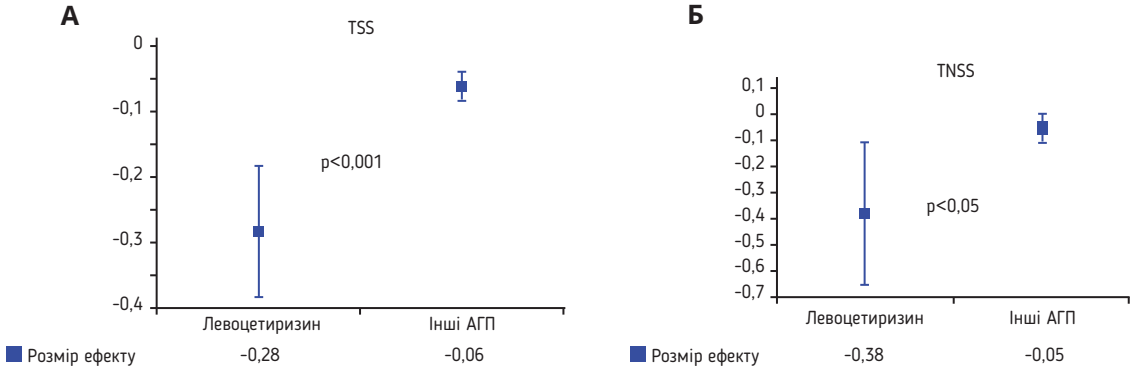


Рис. 6. Представлена відмінність у розмірі ефекту на користь монотерапії при порівнянні монотерапії левоцетиризином чи іншим АГП з комбінацією цього ж АГП з інтраназальним глюкокортикостероїдом.
А – оцінка за шкалою TSS, порівняння монотерапії левоцетиризином з комбінованою терапією;
Б – оцінка за шкалою TNSS, порівняння монотерапії левоцетиризином з комбінованою терапією

однаковим, але через 22-24 години середнє зменшення провідних симптомів АР (ринорея, чхання, свербіж очей і носа) становило 1,9±0,3 бала після вживання плацебо, 3,8±0,3 бала після вживання фексофенадину та 5,1±0,3 бала після вживання левоцетиризину. Отже, левоцетиризин був приблизно в 1,3 раза (95% ДІ 0,7-1,9) ефективнішим за фексофенадин. Ця перевага зберігалася до кінця спостереження (28 годин) [18].

Оскільки проявам АР властива певна варіабельність протягом доби, зокрема посилення симптоматики вночі та рано-вранці, запропоновано застосовувати левоцетиризин увечері. За даними D. Yogesh і співавт. (2023), вечірнє призначення левоцетиризину в дозі 5 або 10 мг забезпечувало контроль симптомів протягом 24 годин і відсутність значущого впливу на сонливість протягом дня та денну активність. Ба більше, було зафіксовано сприятливий вплив лікування левоцетиризином на робочу продуктивність (за індексом порушень робочої продуктивності й активності – Work Productivity and Activity Impairment, WPAI). Левоцетиризин достовірно зменшував вираженість основних симптомів АР: закладеності носа, назального свербежу, чхання, виділень з носа [14].

Провідною метою ведення пацієнта з АР є усунення тих розладів і симптомів, які вважає значущими сам пацієнт. Вважається, що при оцінюванні ефективності терапії вплив на якість життя має навіть більше значення, ніж безпосередньо тяжкість симптомів хвороби. Передусім це стосується персистуючого АР, при якому симптоми за визначенням є хронічними та значно погіршують загальну якість життя пацієнта. У дослідженні XPERT оцінювався довгостроковий вплив левоцетиризину на якість життя та загальний стан здоров'я пацієнтів з персистуючим АР. Для оцінювання якості життя застосовувалися два найпоширеніші валідовані опитувальники – RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – спеціалізована анкета щодо якості життя пацієнтів з ринокон'юнктивітом) і SF-36 (Short Form Health Survey – короткий опитувальник щодо стану здоров'я). Лікування левоцетиризином достовірно покращувало оцінку за RQLQ порівняно з плацебо вже через 1 тиждень. Водночас спостерігалося покращення як фізичного, так і психічного компонента здоров'я за SF-36 (рис. 7) [15].

Левоцетиризин також продемонстрував свою ефективність у пацієнтів з типовим кластером коморбідності – поєднанням АР і БА. Вже на другий тиждень лікування різниця у вираженості симптомів між групами левоцетиризину та плацебо стала достовірною й залишалася такою до кінця дослідження. Важливо, що в назальних мазках пацієнтів групи левоцетиризину зменшилася кількість еозинофілів і нейтрофілів – це свідчить про протизапальну дію. Протягом 8 тижнів дослідження препаратів порятунку (сальбутамол, кромолін) потребували лише 2 пацієнти групи левоцетиризину та 13 осіб групи плацебо. Автори дійшли висновку, що левоцетиризин здатен забезпечити контроль симптомів і покращення якості життя в пацієнтів з комбінацією АР і БА [16].

Загалом левоцетиризину властиві сприятливі фармакодинамічні й фармакокінетичні характеристики, зокрема швидкий початок дії, висока біодоступність, добрі показники афінності та здатності захоплювати H_1-рецептори, обмежений розподіл в організмі, мінімальний печінковий метаболізм, мала кількість побічних ефектів. На додачу до застосування левоцетиризину для усунення короткотермінових проявів алергічних хвороб активно поширюється тренд використання цього препарату як довгострокової терапії. Однією з причин цього є те, що для левоцетиризину продемонстровано протизапальний ефект *in vitro* й *in vivo*.

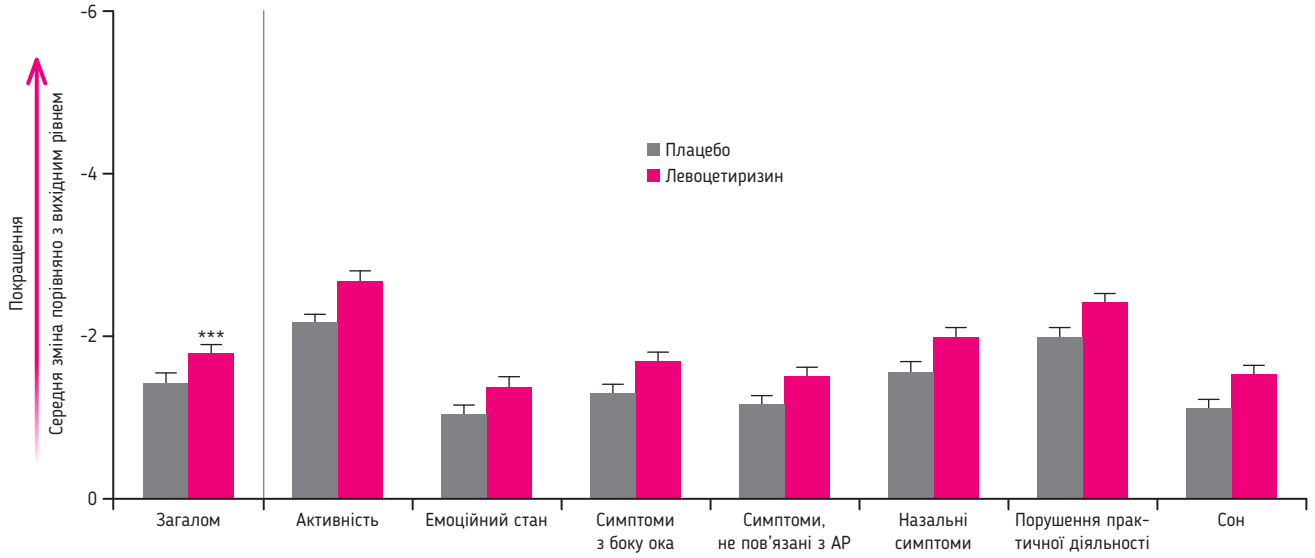


Рис. 7. Покращення різних аспектів якості життя на тлі лікування левоцетиризином

Механізм цього ефекту дотепер остаточно не вивчений, але вважається, що в його основі лежить пригнічення експресії молекул адгезії ендотеліальними клітинами [12].

Отже, левоцетиризин можна вважати одним з оптимальних пероральних АГП для лікування АР. Фармакодинамічні та фармакокінетичні переваги, швидке настання ефекту, здатність усувати назальні й очні симптоми АР, а також низький потенціал седації та міжлікарських взаємодій виводять левоцетиризин на провідну позицію серед представників свого класу.

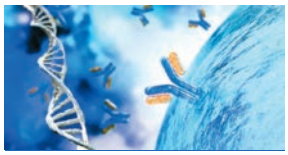
Література

1. *Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., et al. Allergic rhinitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2020; 6 (1): 95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0.*
2. *De Carli M., Capezzali E., Tonon S., Frossi B. Mechanism and clinical evidence of immunotherapy in allergic rhinitis. Front. Allergy. 2023; 4: 1217388. doi: 10.3389/falgy.2023.1217388.*
3. *Oppenheimer J.J., Casale T.B. Next generation antihistamines: therapeutic rationale, accomplishments and advances. Expert Opin. Investig. Drugs. 2002; 11 (6): 807-817. doi: 10.1517/13543784.11.6.807.*
4. *Cheng M., Dai Q., Liu Z., Wang Y., Zhou C. New progress in pediatric allergic rhinitis. Front. Immunol. 2024; 15: 1452410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1452410.*
5. *Sur D.K., Plesa M.L. Treatment of allergic rhinitis. Am. Fam. Physician. 2015; 92 (11): 985-992.*
6. *Narasimhan R., Roy S., Koralla M., et al. Expert panel consensus recommendations for allergic rhinitis in patients with asthma in India. Pulm. Ther. 2024. doi: 10.1007/s41030-024-00273-z.*
7. *Rosenfield L., Keith P.K., Quirt J., et al. Allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2024; 20 (Suppl. 3): 74. doi: 10.1186/s13223-024-00923-6.*
8. *Kuna P., Jurkiewicz D., Czarnecka-Operacz M.M., et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion. Postepy Dermatol. Alergol. 2016 Dec; 33 (6): 397-410. doi: 10.5114/pdia.2016.63942.*
9. *Passalacqua G., Canonica G.W. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. Clin. Ther. 2005 Jul; 27 (7): 979-992. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.011. Erratum in: Clin. Ther. 2005 Oct; 27 (10): 1669.*
10. *Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun 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.*
11. *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 Jun; 62 (2): 215-222. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0486.*
12. *Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine – are they clinically relevant or just an interesting additional effect? Allergy Asthma Clin. Immunol. 2009 Dec 17; 5 (1): 14. doi: 10.1186/1710-1492-5-14.*
13. *Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (6 Pt. 2): S616-621. doi: 10.1067/mai.2000.106152.*
14. *Yogesh D., Tanush S., Roheet R., Akhila P., Chaitanya V.K., et al. Effectiveness of levocetirizine in treating allergic rhinitis while retaining work efficiency. Arch. Asthma Allergy Immunol. 2023; 7: 005-011.*
15. *Walter Canonica G., Bousquet J., Van Hammée G., et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. Respir. Med. 2006; 100 (10): 1706-1715. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.039.*
16. *Pasquali M., Baiardini I., Rogkakou A., Riccio A.M., Gamalero C., et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. Clin. Exp. Allergy. 2006; 36 (9): 1161-1167. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02548.x.*
17. *Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis – a meta-analysis. Allergol. Int. 2011; 60 (4): 541-546. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0300.*
18. *Horak F., Zieglmayer P.U., Zieglmayer R., Kavina A., Lemell P. Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005; 60 (1): 24-31. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02377.x.*
19. *Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). Int. J. Clin. Pract. 2004; 58 (2): 109-118. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.0117.x.*

АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ ТА ТРЕНУВАННЯ ІМУНІТЕТУ

Частина 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк



Алергенспецифічна імунотерапія (ACIT) – єдиний метод лікування алергії з потенційною здатністю модифікувати хворобу. Її ефективність доведено для низки алергічних захворювань: риніту, астми, алергії на отруту перетинчастокрилих комах, IgE-опосередкованої харчової алергії.

Встановлено, що ACIT індукує швидку десенсибілізацію ефекторних клітин (мастоцитів, базофілів), унаслідок чого виникають імунологічні механізми, які сприяють встановленню довгострокової толерантності до алергену. Ознаками переносимості алергену та клінічного поліпшення після успішної ACIT є генерування алергенспецифічних регуляторних Т- і В-клітин (Tregs і Bregs відповідно), Th1-клітин, пригнічення алергенспецифічних відповідей Th2 і Th2A, генерування алергенспецифічного блокування антитіл класів IgG_4, IgA й IgG_2 із супутнім зниженням IgE, а також значне зменшення запальних клітин в уражених тканинах. Регуляція клітин уродженого імунітету, як-от уроджені лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC2), моноцити, макрофаги або дендритні клітини, також істотно сприяє відновленню стійкої нормальної імунної відповіді на алергени. Отже, механізми тренованого імунітету (TRIM) здатні відігравати важливу роль у сприятливих ефектах ACIT.

Експерименти з інфікування/вакцинації *in vitro* й *in vivo* з використанням вакцин *Candida albicans* або БЦЖ (бацила Кальметта – Ґерена) на тваринних моделях і в людей підтвердили, що імунну пам'ять не варто приписувати виключно адаптивним імунним клітинам. За визначенням, TRIM – це здатність клітин уродженого імунітету набувати механізмів пам'яті-мислення залежно від епігенетичного та метаболічного перепрограмування, що надає підвищений неспецифічний захист від інфекцій. З огляду на цю концепцію виникли вакцини на основі TRIM (TIbV) як нова парадигма у вакцинології. TIbV – це вакцини, здатні індукувати TRIM, забезпечуючи захист як від патогенів, які входять до складу вакцини, так і від неспоріднених патогенів. Декілька звичайних вакцин, наприклад вакцину БЦЖ, можна розглядати як TIbV через доведену здатність забезпечувати захист від інших патогенів, окрім цільових. Отримано переконливі експериментальні докази, що TRIM може відігравати роль не лише при інфекціях, а й при алергії, оскільки дезадаптація TRIM у ранньому віці призводить до тривалих гіперзапальних уроджених імунних реакцій, які спричиняють аномальне запалення 2-го типу з наступним виникненням або погіршенням різних проявів алергії. Відомо також, що тривалий вплив певних мікробів і життя в сільській місцевості захищають від алергії; ймовірно, таким захисним ефектам сприяють механізми TRIM. Отже, декілька вакцин проти TIbV та ACIT нового покоління забезпечуватимуть розвиток толерантності до алергенів за допомогою механізмів, залежних від TRIM. Краще розуміння молекулярних механізмів індукції TRIM, ідентифікація та характеристика нових індукторів толерантності можуть сприяти розробленню нових вакцин для лікування алергічних захворювань. У цьому огляді обговорюються нові висновки щодо TRIM у контексті ACIT з акцентом на можливість клінічного застосування для розроблення вдосконалених стратегій профілактики та лікування алергічних захворювань.

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УСПІШНОЇ ACIT

Алергічне запалення виникає в генетично сприйнятливих осіб після сенсибілізації при контакті із зовнішніми причинними алергенами за механізмами, здебільшого пов'язаними з аномальними запальними реакціями 2-го типу. IgE-опосередкована дегрануляція ефекторних клітин (мастоцитів, базофілів), епітеліальні алярміни (TSLP, IL-33 або IL-25) та ефекторні цитокіни 2-го типу (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31), що виробляються алергенспецифічними

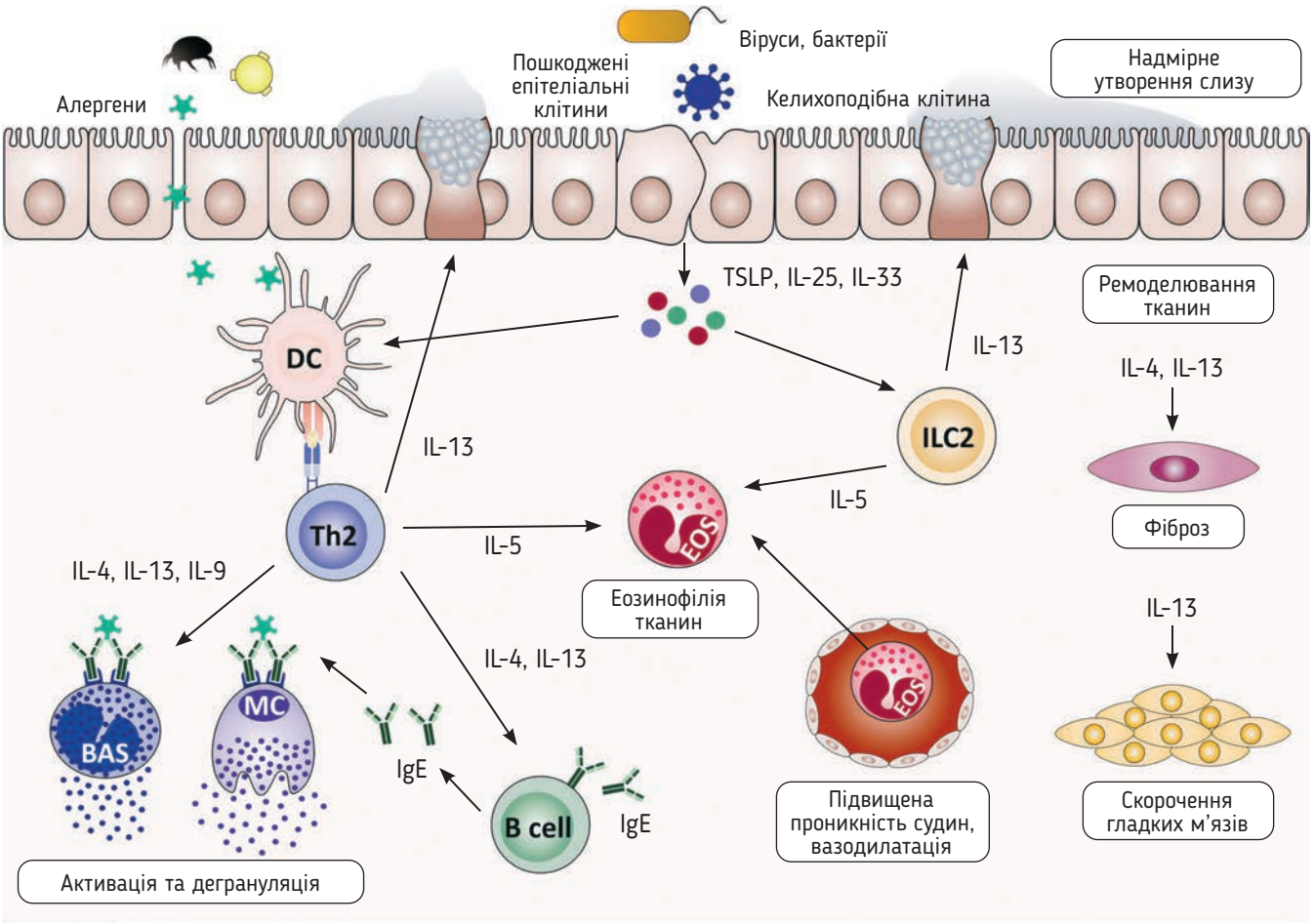


Рис. 1. Імунологічні механізми алергічних захворювань 2-го типу

Примітки: BAS – базофіли; DC – дендритні клітини; EOS – еозинофіли; IgE – імуноглобулін E; IL – інтерлейкін; ILC2 – вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу; MC – мастоцити; Th2 – Т-хелпери 2-го типу; TSLP – тимічний стромальний лімфопоетин.
Віруси, бактерії, алергени або контамінанти пошкоджують епітеліальний бар'єр, зумовлюючи проникнення алергенів у підслизовий шар. Епітеліальні клітини виробляють алярміни (TSLP, IL-33, IL-25), що активують DC та ILC2. DC захоплюють, обробляють і презентують алергени наївним Т-клітинам, поляризуючи їх у специфічні Th2-клітини. Ефекторні цитокіни 2-го типу (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), що виробляються активованими алергенспецифічними Th2-клітинами, сприяють перемиканню на клас IgE на рівні В-клітин. При зустрічі з алергенами вони зв'язуються з IgE на поверхні базофілів і мастоцитів, що призводить до їх активації, дегрануляції та вивільнення медіаторів. Активація імунних клітин з вивільненням цитокінів і медіаторів спричиняє тканинну еозинофілію, надлишок слизу, скорочення гладких м'язів, підвищення проникності судин, вазодилатацію, фіброз і ремоделювання тканин.

клітинами Th2 та ILC2, спричиняють тканинну еозинофілію, гіперпродукцію слизу, скорочення гладкої мускулатури, підвищену проникність судин, вазодилатацію, фіброз і ремоделювання тканин, що асоціюються з тяжкими хронічними клінічними проявами алергії (рис. 1).

Принципом АСІТ є введення високих доз причинних алергенів підшкірно або сублінгвально для досягнення стійкої толерантності до алергену після припинення лікування. Відразу після першого введення алергену АСІТ забезпечує десенсибілізацію мастоцитів і базофілів (рис. 2А). Механізми, відповідальні за швидку десенсибілізацію, охоплюють підвищення експресії кількох супресивних рецепторів на ефекторних клітинах, зокрема рецепторів IgG з низькою спорідненістю (FcγRIIa та FcγRIIb) або H_2-гістамінових рецепторів, які після активації порушують індуковане алергеном зшивання IgE-FcεRI та дегрануляцію ефекторних клітин (рис. 2А).

Досягнення тривалої толерантності до алергенів під час АСІТ виникає внаслідок низки механізмів із залученням різних типів клітин (рис. 2Б). Ключовими чинниками для відновлення нормальної імунної відповіді на алергени є утворення й підтримання функціонування алергенспецифічних Tregs і Bregs. Уведення високих доз алергенів під час АСІТ індукує генерування толерогенних дендритних клітин, здатних виробляти високі рівні IL-10, а також поляризувати й розширювати різні функціональні субодиниці алергенспецифічних Tregs, які пригнічують алергічне запалення. Алергенспецифічні Tregs можна класифікувати на природні клітини з тимуса (tTregs) і периферичні Tregs (pTregs), які охоплюють індуцибельні Tregs з експресією FOXP3$^+$ (iTregs), Tr1-клітини (виробляють IL-10) і Th3-клітини (виробляють TGF-β). Унаслідок успішної АСІТ з'являється значна кількість функціональних Treg у циркулювальній крові та слизовій оболонці носа, що пригнічує

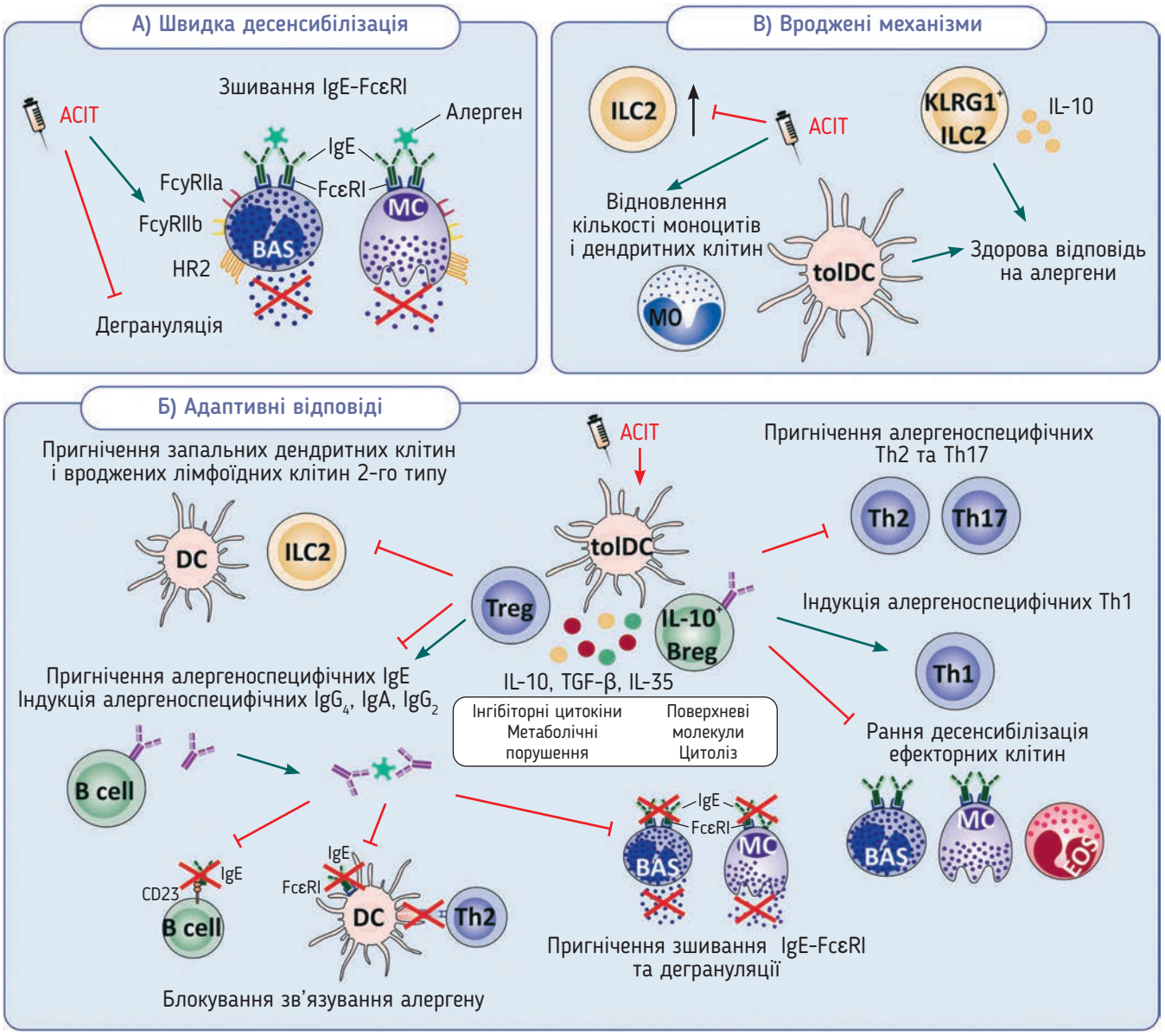


Рис. 2. Клітинні та молекулярні механізми успішної ACIT

Примітки: BAS – базофіли; Bregs – регуляторні B-клітини; DC – дендритні клітини; EOS – еозинофіли; HR2 – H_2-гістамінові рецептори; IgE – імуноглобулін E; IL – інтерлейкін; ILC2 – вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу; MC – мастоцити; Th1 – T-хелпери 1-го типу; Th2 – T-хелпери 2-го типу; tolDC – толерогенні дендритні клітини; Tregs – регуляторні T-клітини.
Основні механізми ACIT: А) швидка десенсибілізація базофілів і мастоцитів перешкоджає вивільненню медіаторів; Б) адаптивні імунні відповіді, ініційовані толерогенними DC, сприяють співпраці регуляторних Tregs і Bregs для пригнічення інших клітин, залучених до алергічних реакцій. ACIT-індуковані алергенспецифічні IgG_4, IgA й IgG_2 також пригнічують алергічне запалення різними механізмами; В) механізми вродженого імунітету, як-от пригнічення ILC2, утворення IL-10 і відновлення здорових рівнів циркулювальних моноцитів і DC, також відіграють важливу роль у відновленні та підтриманні здорової реакції на алергени.

алергічне запалення через вплив на різні типи клітин (мастоцити, базофіли, еозинофіли, DC, ILC2, Th2, B-клітини) через різні механізми: 1) утворення інгібіторних цитокінів (IL-10, IL-35, TGF-β); 2) порушення метаболізму в клітинах-мішенях; 3) експресію високих рівнів поверхневих молекул із пригнічувальною здатністю (PD1, CTLA-4, LAG3, ICOS); 4) цитоліз (рис. 2Б). Індуковані ACIT Tregs відіграють важливу роль в утворенні алергенспецифічних блокувальних антитіл. Зокрема, IL-10 сприяє виробленню антитіл класу IgG_4, тоді як TGF-β – антитіл класу IgA на рівні B-клітин. Отже, Bregs, що виробляють IL-10, співпрацюють із Tregs у пригніченні алергічного запалення, а також відіграють важливу роль у досягненні імунної толерантності (рис. 2Б). На підтвердження цієї гіпотези продемонстровано значне збільшення циркулювальних Der p 1-специфічних B-клітин, плазмобластів, IL-10$^+$ та IL-1RA$^+$ Bregs у пацієнтів з алергією на кліщів домашнього пилу, які отримували ACIT. Алергенспецифічні блокувальні антитіла конкурують з IgE за алерген, безпосередньо пригнічуючи опосередковану алергеном IgE-FcεRI перехресну активацію мастоцитів і базофілів. Окрім того, вони погіршують IgE-спрощену презентацію, блокуючи зв'язування алергену з IgE-CD23 на B-клітинах або IgE-FcεRI на дендритних

ВДОСКОНАЛЕНИЙ ТРЕНАЖЕР ІМУННОЇ СИСТЕМИ БРОНХО-ВАКСОМ (ОМ-85)

МИ ВСІ ІНОДІ ЧУТЛИВІ ДО ІНФЕКЦІЙ

Оптимальна імунна система

ОПТИМАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я

Імунна система захищає організм від багатьох загроз[1]

Ослаблена імунна система

СЛАБКЕ ЗДОРОВ'Я

Через ослаблену імунну систему люди можуть ставати чутливими до захворювань та інфекцій

Фактори ризику, що підвищують чутливість до інфекцій[2-10]

- Неправильний спосіб життя
- Забруднення
- Ослаблена імунна система
- Старіння імунної системи
- Генетична схильність
- Основні захворювання

ПРОФІЛАКТИЧНЕ ТРЕНУВАННЯ ІМУНІТЕТУ

за допомогою БРОНХО-ВАКСОМ (ОМ-85)

СЛАБКЕ ЗДОРОВ'Я

ЗМІЦНІТЬ ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ

+

ПОСИЛЬТЕ НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ

Ефективний противірусний та антимікробний препарат[11-26]

Підготуйте організм до профілактики повторних інфекцій та реагуйте вчасно та швидко[17,22,27-30]

Зниження чутливості до повторних респіраторних інфекцій

ІНФЕКЦІЯ

ПОСИЛЬТЕ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

+

ВИЗНАЧТЕ ЗАПАЛЕННЯ

Посильте імунну відповідь для ефективної боротьби з інфекцією[12,13,17,18,30,31]

Контролюйте надмірне запалення, щоб мінімізувати ризик для здорових тканин[16,30,32-39]

Оптимізація імунної відповіді при повторних респіраторних інфекціях

ОПТИМІЗОВАНЕ ЗДОРОВ'Я

ДЛЯ ОТРИМАННЯ ДЕТАЛЬНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ДИВ. НАСТУПНУ СТОРІНКУ

ПРОФІЛАКТИЧНЕ ТРЕНУВАННЯ ІМУНІТЕТУ
за допомогою БРОНХО-ВАКСОМ (ОМ-85)

ЗМІЦНІТЬ
ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ
+
ПОСИЛЬТЕ
НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ

ПОСИЛЬТЕ
ІМУННУ ВІДПОВІДЬ
+
ВИЗНАЧТЕ
ЗАПАЛЕННЯ

Епітеліальний бар'єр[11-15]

ОМ-85 зміцнює слизовий бар'єр, **створюючи надійну блокаду від збудників** (збільшуючи вироблення антимікробних пептидів)

Вроджені імуноцити[16-26]

ОМ-85 посилює **неспецифічні реакції антимікробних препаратів** (макрофагами, дендритними клітинами та NK-клітинами)

Набуті імуноцити[17,22,27-30]

ОМ-85 **посилює адаптаційну відповідь,** посилюючи активацію Т- та В-лімфоцитів, та збільшуючи вироблення різних антитіл до противірусних препаратів

Епітеліальний бар'єр[12,13]

ОМ-85 **оптимізує очищення організму від вірусу,** підвищуючи **бар'єрну функцію** (вироблення IFN-β) та запобігаючи загибелі клітин

Вроджені та адаптаційні імунні відповіді[17,18,30,31]

ОМ-85 підвищує активність **макрофагів** та посилює **адаптаційні імунні відповіді** (вірус-специфічних CD8+ Т-лімфоцитів)

Надмірний контроль запалення[16,30,32-39]

ОМ-85 запобігає гіперактивації **інфламасом та Th2 відповіді,** що пов'язана з алергією

ОМ-85 сприяє функціонуванню клітин, що допомагають регулювати імунну відповідь (Tregs)

Бронхо-Ваксом (ОМ-85) – тренує імунітет, щоб він сам захищав людину від вірусів і бактерій![12,14,17,18,30,31,40-42]

1. Mak TW, Saunders ME, Jett BD, editors. Primer to the Immune Response (Second Edition). Boston: Academic Cell; 2014. p. 3-20. doi: 10.1016/B978-C 12-385245-8.00001-7.
2. de Frel DL, et al. Front Nutr 2020;7:597600.
3. Garbarino S, et a/. Commun Biol 2021;4:1304.
4. Jiang C, et a/. Tob Indue Dis 2020,18:60.
5. Ambrosino N, Bertella E. Breathe (Sheff) 2018;14:186-194.
6. Lloyd CM, Marsland BJ. Immunity 2017;46:549-561.
7. Smits HH, et ai. Curr Opinion in Immunol 2016;42:41-47.
8. Lacoma A, et al. Front Immunol 2019;10:1013.
9. Tregoning JS, Schwarze J. Clin Microbiol Rev 2010;23:74-98.
10. Lee KA, et a/. Front Aging 2022;3:900028.
11. Triantafillou V, et ol. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9:370-377.
12. Roth M, et al. PLoS One. 2017;12:e0188010.
13. Roth M, et al. Can Respir J. 2021;2021:88266453.
14. Pivniouk V, et al. J Allergy Clin Immunoi. 2022;149(3):923-933.
15. Fang L, et al. Biomedicines. 2021;9:1544.
16. Dang AT, et al. Sci Rep 2017;7:43844.
17. Pasquali C, et al. Front Med (Lausanne) 2014;1:41.
18. Salzmann M, et al. J Innate Immun 2022;14:293-305.
19. Wybran J, et al. Lung. 1990;168 Suppl:720-725.
20. Mauel J, et al. Int J fmmunopharmaco. 1989;ll(6):637-645.
21. Mauel J, et al. Respiration. 1994;61:8-15.
22. Huber M, et al. Eur J of Med Res. 2005;10:209-217.
23. Luan H, et ol. J of Interferon and Cytokine Res. 2014;34(7):526-536.
24. Zelle-Rieser C, et al. Immunology Letters. 2001;76:63-67.
25. Parola C, et al. PLoS ONE. 2013;8(l2):e82867.
26. Khameneh HJ, et al. Society for Mucosal Immunol. 2024;17(3):346-358.
27. Byl B, et al. J of Interferon and Cytokine Res. 1998;18:817-821.
28. Bosch A, et al. J of Immunopharmacol. 1983;5(l&2):107-116.
29. Arafat H, et al. Eur Respir Rev. 1996;6(36):176-181.
30. Antunes KH, et al. Front Immunol. 2022;13:867022.
31. Rossi GA, et. ital J Pediatr. 2018;44(l):112.
32. Navarro S, et al. Mucosal Immunol. 2011;4:53-65.
33. Pivniouk V, et al. J Allergy Clin Immunol. 2022;149:943-956.
34. Strickland DH, et al. Mucosa Immunology. 2011;4(l):43-52.
35. Salzmann M, et al. J Thromb Haemost. 2024;22:188-198.
36. Fu R, et al. PLoS ONE. 2014;9(3):e92912.
37. de Jong E, et al. Front Immunol. 2021 Jul 22;12:699633.
38. Han L, et al. Am J Rhinol Allergy. 2014 Mar-Apr;28(2):110-116.
39. Lee SH, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Sep;34(9):el4018.
40. Bosch A, et al. J Immunopharmacol. 1984;6(4):323-8.
41. Fontanges R, et al. Lung. 1990;168 Suppl:716-9.
42. Bessler WG, et al. Int Immunopharmacol. 2010 Sep;10(9):1086-90.

Скорочення: **ХРЗ** – хронічні респіраторні захворювання; **IFN** – інтерферон; **NK** – природні кілери; **Th2** – Т-лімфоцити 2; **Tregs** – регуляторні Т-лімфоцити. Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони. Реєстраційне посвідчення МОЗ 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 ОМ-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 ОМ-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 діб 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 діб 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 кількості води, фруктового соку або молока/суміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам 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. ОМ Фарма СА / OM Pharma SA, 22 рю дю Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтесь до Представництва «Дельта Медікел Промоушнз АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585 –00-41.

DMUA. BronVax.25.05.01.

НОМЕР АРТИКУЛУ: HQ-BV-24547 – © 2024 OM Pharma Ltd. Усі права захищені.

клітинах, погіршуючи генерацію, експансію й активацію алергенспецифічних Th2-клітин (рис. 2Б). Показано, що алергенспецифічні ізотипи IgG_2 й IgG_4 пригнічують IgE-опосередковану алергічну відповідь в осіб, які отримували сублінгвальну ACIT з пилком трав. Проте фактична роль інших підкласів IgG в індукції толерантності досі не з'ясована. Також ACIT посилює утворення алергенспецифічного IgD у пацієнтів з астмою, сенсибілізованих до кліщів домашнього пилу, але для виявлення потенційних клінічних впливів указаних змін потрібні подальші дослідження.

На додаток до шляхів імунної регуляції, які охоплюють адаптивні імунні відповіді, нещодавно встановлено, що індукції толерантності під час ACIT може сприяти регуляція вроджених імунних клітин: ILC2, DC, моноцитів, макрофагів. Тканинні ILC2 швидко активуються епітеліальними алармінами, що вивільняються під час впливу алергенів або інших зовнішніх впливів (рис. 1), спричиняючи утворення значної кількості цитокінів 2-го типу та появу клінічних симптомів алергії. Існує думка, що ACIT пилком трав пригнічує сезонне збільшення ILC2 та регулює їхні фенотипові й функціональні особливості, сприяючи генеруванню $KLRG1^+$ ILC2, які виробляють IL-10, унаслідок чого відновлюється здорова відповідь на алергени за механізмами, які частково залежать від шляхів ретиноєвої кислоти (рис. 2В). Крім того, ACIT індукує зміни у складі та гетерогенності різних субпопуляцій циркулювальних моноцитів і дендритних клітин, доводячи їх до рівня, притаманного здоровим людям. У сукупності ці дані засвідчують потенційну роль механізмів TRIM у відновленні стійких нормальних імунних відповідей на алергени після ACIT.

TRIM: НОВІ ВІДКРИТТЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ У ВАКЦИНОЛОГІЇ

За визначенням, TRIM – це здатність клітин уродженого імунітету набувати пам'яті за механізмами епігенетичної та метаболічної перебудови. Тобто TRIM є механізмом пам'яті клітин уродженого імунітету, що надає неспецифічний захист від інфекцій. Коли клітини вродженого імунітету вперше стикаються з певними подразниками (патогеном або вакциною), вони виробляють першу прозапальну відповідь. Після її припинення та залежно від стимулу клітини вродженого імунітету можуть зазнавати метаболічного й епігенетичного перепрограмування. При повторній зустрічі з тим самим або, що дуже важливо, з іншими неспорідненими патогенами навчені клітини здатні реагувати набагато швидше й ефективніше, забезпечуючи захист від широкого спектра гетерологічних патогенів (рис. 3). Раніше вважалося, що TRIM стосується клітин уродженого імунітету (моноцитів/макрофагів, NK-клітин, ILC2, DC, нейтрофілів) і певних типів негематопоетичних клітин (фібробластів, епітеліоцитів, ендотеліоцитів) – так звана концепція «периферичного TRIM». Нещодавно переконливо продемонстровано, що TRIM відбувається в кістковому мозку, поширюючись на попередники кровотворних клітин – «центральний TRIM», що дає змогу поповнювати циркулювальні вроджені клітини пам'яті, забезпечуючи тривалі відповіді впродовж тижнів-місяців. Незважаючи на певну суперечливість, декілька досліджень показали, що TRIM може передаватися нащадкам різними механізмами, як-от епігенетичне успадкування, передача імунних компонентів від матері або опосередкована мікробіотою передача. Епігенетичне й метаболічне перепрограмування є жорстко регульованими та взаємопов'язаними молекулярними механізмами, що індукують TRIM (рис. 3). Після першого зіткнення з індукторами TRIM придбання активних позначок хроматину, як-от триметилювання гістону-3 лізину-4 (H3K4me3), ацетилювання гістону-3 лізину-27 (H3K27ac), а також втрата метилювання ДНК на промоторах і підсилювачах генів прозапальних цитокінів (*IL6, TNFA, IL1B*) забезпечують зміни доступності хроматину, що сприяє транскрипції при повторній стимуляції (рис. 3). Натомість під час індукції толерантності посилюється триметилювання репресивної мітки гістону-3 лізину-9 (H3K9me3) у промоторах, які пригнічують TRIM. Індукція TRIM також пов'язана з епігенетичним переналаштуванням і активною транскрипцією генів, які беруть участь в енергетичному метаболізмі, включно з гліколізом, ферментацією лактату, циклом трикарбонових кислот, глутамінолізом, метаболізмом ліпідів, виробленням аденозинтрифосфату (АТФ), і в процесах, які регулюються шляхом Akt/mTOR/HIF1α (рис. 3).

TIbV індукують TRIM, забезпечуючи захист як від цільових патогенів, які входять до складу вакцини, так і від неспоріднених. TIbV містить два основні компоненти: 1) індуктори TRIM, тобто асоційовані з патогенами молекулярні структури, здатні запускати сигнальні шляхи, що сприяють епігенетичному та метаболічному перепрограмуванню; 2) антигени, які містяться у складі вакцини або пов'язані з патогенами, що несуть індуктори TRIM. TIbV призначені не для заміни звичайних вакцин, а радше як доповнення до них. Фактично як TIbV можна розглядати декілька звичайних вакцин, здатних забезпечувати захист проти інших патогенів, окрім цільових. Прикладом TIbV є жива ослаблена протитуберкульозна вакцина БЦЖ проти *Mycobacterium bovis*, яка продемонструвала зниження дитячої

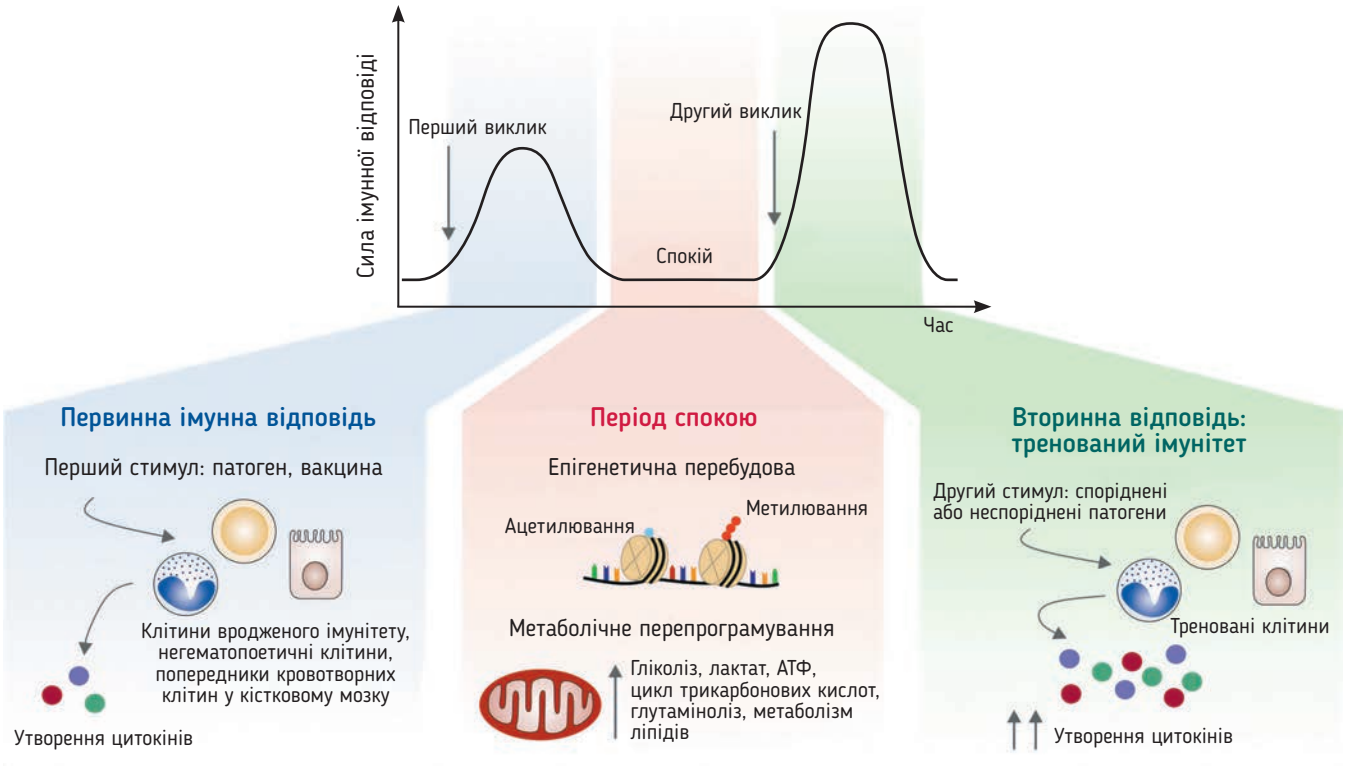


Рис. 3. Механізми тренованого імунітету (TRIM)

Перша зустріч з певним подразником (патогеном чи вакциною) індукує прозапальну відповідь клітин уродженого імунітету. Після припинення впливу подразника клітини повертаються до основного стану та зазнають метаболічного й епігенетичного перепрограмування. Після другого впливу того самого або неспоріднених патогенів треновані клітини демонструють посилену реакцію, забезпечуючи захист від широкого спектра патогенів. TRIM можна індукувати не лише в клітинах уродженого імунітету, а й у негемопоетичних клітинах і попередниках кровотворних клітин у кістковому мозку.

смертності, забезпечуючи захист від широкого спектра патогенів шляхом TRIM. Іншими прикладами TIbV є пероральні вакцини проти поліомієліту, вакцини проти кору, грипу, жовтої лихоманки або слизові вакцини MV130. Звичайні вакцини надають захист лише від цільової інфекції, але TIbV надає переваги за певних умов, зокрема за відсутності звичайних вакцин (як на початку пандемії COVID-19); для збудників з високою частотою сезонних мутацій (як вірус грипу); для вразливих груп населення, що дуже сприйнятливі до інфекції через погану відповідь на звичайні вакцини (похилий вік, ослаблений імунітет); у випадках, коли численні вірусні й бактерійні інфекції спричиняють прогресування та посилюють тяжкість хвороби (наприклад, загострення астми); в пацієнтів, які страждають від рецидивних інфекцій. Зокрема, було показано, що сублінгвальна вакцина V132 (термоінактивована композиція *C. albicans*), яка використовується для рецидивного вульвовагінального кандидозу, індукує TRIM в експериментальних моделях *in vitro* й *in vivo* та потенціює вроджені й адаптивні імунні відповіді, зумовлені термоінактивованою полібактерійною вакциною MV140, яка показана при рецидивних інфекціях сечовивідних шляхів. Зважаючи на те що рецидивний вульвовагінальний кандидоз і рецидивні інфекції сечовивідних шляхів часто співіснують у сприйнятливих жінок, а також на відсутність надійних методів для їх профілактики та лікування, ці доклінічні дані цілком можуть сприяти розробленню майбутніх альтернативних стратегій з використанням нових TIbV шляхом поєднання V132 та MV140.

Захист, наданий звичайними вакцинами, може тривати десятиліттями; довготривалий вплив TRIM варіює від тижнів до місяців, іноді років, що наразі є предметом інтенсивних досліджень. На досягнення довгострокових ефектів впливають різні чинники, як-от природа індуктора TRIM (живий або інактивований), кількість уведених доз. Цікаво, що нещодавні результати вказують на те, що TRIM може різними механізмами передаватися нащадкам.

Література

Martín-Cruz L., Palomares O. Allergen-specific immunotherapy and trained immunity. Allergy. 2024 Dec 6. doi: 10.1111/all.16423.

Усе, що потрібно знати, — в одному місці!

www.doctorstar.com.ua

Об'єднуємо фахівців знаннями

ЕндоPractice

Освітній простір для сучасного ендокринолога

AllergyPractice

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» https://aalu.org.ua

Освітній простір для сучасного алерголога

Gastro PRACTICE

Громадська організація «Українська гастроентерологічна асоціація» https://ukrgastro.com.ua

Освітній простір для сучасного гастроентеролога

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

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 порожнині [1]

1 таблетка НА ДОБУ 10 мг [1]

від 6 до 11 років[1]

1 таблетка НА ДОБУ 20 мг [2]

з 12 років[2]

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 біластину 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 тією 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 функції 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, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрасе 7–13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Камло ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 Р/П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і 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 порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Камло ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р/П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 Р/П. NPUA/13866/01/01. 3. https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу'. ** для дітей віком від 12 років та дорослим застосовувати 20 мг біластину однократно на добу'.

UA_MIX-027-2023_V1_Print. Затверджено 31.10.2023.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI