

С.В. Зайков, д.м.н., професор, П.В. Гришило, к.м.н., Г.О. Варицька, к.м.н., А.П. Гришило, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Центр алергічних захворювань ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Локальний алергічний риніт як окремий фенотип захворювання: клініка, діагностика, лікування

Останніми роками істотно змінилися сформовані раніше уявлення про значущість проблеми риніту серед різних груп пацієнтів, а також підходи до його класифікації, діагностики, лікування, профілактики та прогнозу [1, 6, 10, 11]. У постійно оновлюваних документах програми Всесвітньої організації охорони здоров'я «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA) у співпраці з GA2LEN і AllerGen послідовно звертається увага лікарів різних спеціальностей на високу поширеність риніту, його негативний вплив на якість життя, здатність до навчання та праці, системний характер захворювання, особливо в дітей, потенціювання ризику розвитку бронхіальної астми (БА), значні економічні витрати для пацієнтів, їхніх сімей і суспільства в цілому [4, 11, 20, 21]. Риніт традиційно належить до числа найпоширеніших захворювань, оскільки, за узагальненими даними, в різних країнах світу на нього страждають не менш як 600 млн осіб, а поширеність у популяції коливається від 10 до 40% [13, 19, 28].

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ), хронічний риніт визначається як симптоматичне запалення слизової оболонки носа, що призводить до закладеності, ринореї, чхання чи свербіння носа/очей, за наявності двох назальних симптомів протягом не менш як 1 год щоденно як мінімум 12 тиж на рік [40, 82]. Ще 2011 року узагальнені уявлення про риніт були підсумовані в позиційних статтях ЕААСІ, де наведено таку класифікацію: 1) алергічний риніт – АР (інтермітуючий/персистуючий, легкий/середньотяжкий/тяжкий, професійний); 2) інфекційний (вірусний, бактеріальний, невірусний, небактеріальний – найпростіші/гриби); 3) неалергічний, неінфекційний (медикаментозно індукований – β-блокатори / вазодилатори, контрацептиви / ацетилсаліцилова кислота / нестероїдні протизапальні препарати), неалергічний риніт з еозинофільним синдромом, можливо, з локальною продукцією IgE, професійний (низькомолекулярні хімічні сполуки / ірританти, атрофічний / риніт літніх людей, ідіопатичний). Окрім того, різні форми можуть поєднуватися між собою [86, 89]. Вважається, що співвідношення алергічного та неалергічного риніту становить 1:1 [33]. Проте діагностика локального АР (ЛАР), про який ітиметься нижче, може змінити це співвідношення на користь АР.

У вказаних документах зазначено, що АР – це IgE-зумовлене алергічне запалення слизової оболонки носа та його пазух, викликане контактом із причинно-значущим алергеном, яке характеризується закладенням носа, ринореєю, нападами чхання, свербінням у носі й нерідко аносмією, а також очними симптомами (можлива наявність не всіх симптомів). Класифікація АР за симптоматикою, тривалістю та тяжкістю наведена в таблиці 1 [82].

Усі інші форми, при яких участь алергічних механізмів не доведена, запропоновано відносити до неалергічного риніту. При цьому, незважаючи на різні погляди дослідників, діагноз ЛАР, щодо якого останнім часом з'являється дедалі більше публікацій, на сьогодні є цілком

правомірним [28, 39, 40]. Слід зауважити: якщо етіологія й патогенез класичного АР останніми десятиліттями вивчалися та продовжують вивчатися досить активно, то стосовно ЛАР ці питання висвітлені в літературі значно меншою мірою, тому вкрай важливо привернути увагу фахівців до проблеми, оскільки від цього залежить вибір правильної тактики лікування пацієнтів. Помилкове визначення або частіше невизначення цього фенотипу/субтипу АР може призвести до неефективного лікування, повторних візитів до лікарів різного фаху, погіршення прихильності до терапії, розчарування пацієнтів і їхніх родичів у разі відсутності належного контролю над симптомами АР, їх звернення до послуг альтернативної медицини. Саме тому в рамках цієї публікації доцільно обговорити сучасну ситуацію щодо епідеміології, етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування ЛАР.

Етіологія

На сьогоднішній доведена етіологічна значущість у розвитку ЛАР кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus*, пилок лугових трав і оливи (*Olea europaea*) [26, 41, 52, 75, 78, 79, 91]. До можливих причин формування ЛАР у дітей і дорослих можна віднести також грибові (*Alternaria alternata*), епідермальні алергени (алерген кота), пилок дерев і бур'янів [17, 35, 49, 70, 78, 95]. Здатність інших алергенів індукувати розвиток ЛАР поки вивчена недостатньо, але встановлено, що полісенсibilізація до алергенів більше характерна для пацієнтів з АР, аніж із ЛАР [18].

Патогенез

Патогенез ЛАР недостатньо вивчена, але відповідні дослідження наразі активно проводяться. Так, у ході дослідження за участю 40 хворих на ЛАР із гіперчутливістю до дерматофагоїдних кліщів виявлено, що назальний провокаційний тест (НПТ) зі специфічним алергеном спричиняв розвиток негайних назальних симптомів і значне збільшення рівнів триптази, еозинофільного катіонного білка (ЕКБ), маркерів активації опаситих клітин та еозинофілів у назальному

секреті в 60% пацієнтів. 40% обстежених мали пізню реакцію, при цьому в жодному випадку не було виявлено ізолюваної пізньої відповіді [52]. Р. Сатро та співавт. [24, 25] вимірювали рівень ЕКБ у змивах із носа до та після НПТ із пилом оливи й основним її алергеном *Ole e 1* у групах пацієнтів з АР, ЛАР і здорових добровольців, а також проводили тест активації базофілів після їх експозиції з оливковим пилом і мажорним алергеном пилку оливи *Ole e 1* [25]. Рівень ЕКБ у назальному змиві був значно вищим після НПТ у пацієнтів з АР і ЛАР у порівнянні з особами контрольної групи. Крім того, в усіх пацієнтів з АР була позитивна клінічна відповідь на НПТ на оливковий пилок і *Ole e 1*, тоді як серед пацієнтів із ЛАР 8 із 12 осіб мали позитивну клінічну відповідь на НПТ на оливковий пилок і 4 з 12 – на *Ole e 1* [25]. Ці дані додатково демонструють, що патофізіологічні механізми АР і ЛАР подібні, але не ідентичні. Зокрема, НПТ є перспективним інструментом для діагностики ЛАР, однак оптимальна концентрація алергенів для стимуляції базофілів залишається визначеною лише для окремих алергенів, асоційованих із ЛАР.

Клінічна картина

Пацієнти з ЛАР мають ті самі симптоми риніту, що й хворі на класичний АР, – ринорею, чхання, свербіння й закладеність носа [8, 18, 49, 73]. Ці симптоми розвиваються зазвичай у дорослому віці, можуть мати цілорічний або сезонний характер, тому щодо ЛАР може бути застосована та сама класифікація, що й у разі звичайного АР. Залежно від виду алергену ЛАР поділяється на цілорічний або сезонний, а залежно від тривалості симптомів – на інтермітуючий або персистуючий. Більшість пацієнтів із ЛАР відзначають середньотяжкі симптоми риніту, що у 25-57% випадків супроводжуються симптомами кон'юнктивіту, а у 33-47% – ознаками БА [70, 74]. У дослідженнях, у яких порівнювали клінічні ознаки АР і ЛАР, було показано, що обидві форми АР мають середньотяжкий перебіг, зазвичай поєднуються з кон'юнктивальними симптомами та БА (51,1 та 18,8% відповідно), частіше трапляються в жінок, які не курять, а основним етіологічним чинником є кліщі *Dermatophagoides pteronyssinus* [17, 70, 77]. При цьому частота виникнення БА збільшується протягом періоду спостереження за хворими на ЛАР [95]. Також було продемонстровано, що через 5 років спостереження погіршення перебігу риніту, розвиток кон'юнктивіту та БА виявлено у 26,2% обстежених, на що слід зважати лікарю при веденні хворих на ЛАР [17].

Можливий зв'язок між ЛАР і професійним ринітом був висвітлений у роботі



С.В. Зайков

Г. Gomez і співавт. [37]. Автори дійшли висновку, що ЛАР уражає пацієнтів різних країн, етнічних і вікових груп. Професійний риніт з'являється раніше й частіше, ніж професійна астма, особливо за умови дії на органи дихання високомолекулярних речовин. Можливість місцевого професійного риніту, що може бути й у формі ЛАР, слід розглядати в працівників з явними даними анамнезу професійного риніту та негативними результатами традиційного алергологічного обстеження, особливо в разі дії алергенів із високою молекулярною масою.

Діагностика

Діагностика ЛАР пов'язана з певними труднощами, оскільки існує багато видів неалергічних неінфекційних ринітів, під маскою яких він може протікати. ЛАР слід запідозрити, якщо в пацієнта в анамнезі є вказівки на зв'язок з екзоалергенами, проте результати шкірного й лабораторного тестування негативні, що досить легко можна простежити при сезонній алергії, але важко – при цілорічних симптомах риніту. Саме тому персистуючі цілорічні симптоми риніту й негативні результати традиційного специфічного алергологічного обстеження можуть служити приводом для проведення в період ремісії НПТ з алергеном кліща домашнього пилу та визначення специфічних IgE до нього в назальному секреті [6, 8, 71, 73]. На рисунку 1 представлений алгоритм діагностики ЛАР, запропонований С. Rondon і співавт. [73]. Так, НПТ з алергеном і визначення специфічних IgE в змивах із носа становлять основу для встановлення діагнозу ЛАР. Дослідження рідини назального лаважу є неінвазивною методикою, що дає змогу оцінити клітинний склад, маркери запалення та деякі імунологічні показники. Визначення специфічних IgE в рідині назального лаважу, особливо після природної чи штучної провокації алергеном, є корисним інструментом діагностики локальної сенсibilізації. Цей діагностичний тест in vitro має високу специфічність, але низьку чутливість (22-40%), що зумовлено насамперед ефектом розведення [71, 75]. НПТ з алергеном характеризується найбільшою чутливістю в порівнянні з визначенням специфічних IgE, триптази та ЕКБ у слизовій оболонці носа [52, 75, 78, 79]. Отже, позитивний результат НПТ з алергеном у пацієнта з відповідними скаргами, даними анамнезу, клінічною картиною захворювання дає змогу в більшості випадків успішно діагностувати ЛАР.

Лікування

Терапія хворого на ЛАР принципово не відрізняється від лікування пацієнта зі звичайним АР і передбачає елімінаційні заходи, спрямовані на скорочення контакту з причинно-значущими алергенами, виявленими при проведенні НПТ і/або визначенні специфічних IgE в назальному секреті, фармакотерапію й алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ). Єдина відмінність лікування ЛАР полягає у відсутності достатнього досвіду проведення АСІТ при цій формі АР. На сьогодні наявні дані лише одного пілотного дослідження,

Таблиця 1. Класифікація АР за симптоматикою, тривалістю та тяжкістю (Seidman M. et al., 2015)	
Інтермітуючий	≤4 дні/тиж або
	≤4 тиж безперервно
Персистуючий	≥4 дні/тиж або
	≥4 тиж безперервно
Легкий	Не має негативного впливу на сон, щоденну та фізичну активність, дозволяє роботу й навчання. Симптоми присутні, але без таких, які спричиняють неспокій
Помірний – тяжкий	Порушує сон, впливає на щоденну та фізичну активність, дозволяє роботу й навчання. Наявні симптоми, що спричиняють неспокій. Наявні коморбідні захворювання

в ході якого вивчали ефективність АСІТ алергеном пилку лугових трав у пацієнтів із ЛАР і відповідною сенсibilізацією [68]. Наразі подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проводиться з антигеном трав'яних і домашніх пилових кліщів [24]. Оскільки підходи до лікування пацієнтів з АР і ЛАР збігаються, то надалі ми акцентуватимемо увагу на сучасних підходах до лікування пацієнтів з АР.

Сучасні стандарти лікування хворих на АР ґрунтуються на таких принципах: 1) роз'яснення пацієнтам інформації щодо особливостей хвороби; 2) елімінація «винних» алергенів; 3) АСІТ (досвід поступово накопичується); 4) фармакотерапія.

Просвітницька робота з пацієнтами має неабияке значення. Вона включає розуміння хворими симптомів риніту, кон'юнктивіту й астми, їх самомоніторингування, виконання заздалегідь розробленого алергологом плану дій, письмовий інструктаж пацієнтів, елімінацію причинно-значущих алергенів тощо. Елімінація алергенів теоретично дає змогу уникнути високого алергенного навантаження на організм і запобігти дії тих негативних чинників, які можуть спричинити загострення захворювання. Проте слід зазначити, що з метою елімінаційної терапії пацієнтів із ЛАР, АР і ринітом іншої етіології, крім гігієнічних заходів, які далеко не завжди ефективні, останніми роками дедалі частіше рекомендують застосовувати сольові розчини для проведення носового душу. Носовий душ (промивання порожнини носа, носовий лаваж, назальна іригація) є однією з найдавніших терапевтичних процедур, описаною ще в давньоіндійських ведичних книгах. У низці досліджень показано ефективність і безпечність назальної іригації, оскільки вона сприяє:

- очищенню слизової оболонки носа від в'язкого, густого, стійкого слизу, кірок;
- усуненню застійних явищ у порожнині носа;
- посиленню мукоциліарної активності та кращому очищенню слизової оболонки носа від алергенів, інфекційних агентів, хімічних речовин, медіаторів запалення, метаболітів оксиду азоту та ін.;
- зменшенню тривалості контакту патогенних часток із поверхнею слизової оболонки носа й обмеженню запалення;
- зменшенню сухості слизової оболонки носа, її зволоженню;
- посиленню репарації клітин слизової оболонки носа;
- поліпшенню носового дихання (особливо при застосуванні гіпертонічних розчинів для промивання носа);
- усуненню кашлю, зумовленого стіканням слизу задньою стінкою глотки;

- кращому сприйняттю слизовою оболонкою носа лікарських засобів для інтраназального застосування;
- зменшенню потреби в застосуванні протиалергічних препаратів.

Незаперечними перевагами методу назальної іригації є безпечність; хороша переносимість, у тому числі дітьми, вагітними та жінками, що годують, особами похилого віку; можливість тривалого, практично довічного використання при хронічних захворюваннях (наприклад, при АР) без істотних побічних ефектів; невисока вартість.

Усе це дає змогу віднести назальну іригацію (в тому числі за допомогою ізотонічних або гіпертонічних розчинів) до ефективних, безпечних і зручних методів елімінаційної, зволожувальної та протинабрякової терапії хворих на риніт алергічного та неалергічного походження [4, 5].

До ефективних методів лікування пацієнтів з АР належить АСІТ, якій останніми роками приділяють дедалі більше уваги. Вона може застосовуватися при всіх ступенях тяжкості АР у фазі його ремісії. При АР можливі різні способи проведення АСІТ (підшкірний, інтраназальний, сублінгвальний, пероральний), введення вітчизняних побутових, кліщових, пилових, епідермальних, інсектних (наприклад, тарганів) алергенів. Як згадувалося вище, дослідження застосування АСІТ при ЛАР триває.

Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні хворих на ЛАР і класичний АР, особливо в ліквідації загострень захворювання та профілактиці їх розвитку. На сьогодні для цього застосовують такі групи препаратів, основні механізми дії яких наведені на рисунку 2:

- антигістамінні препарати – АГП (H_1 -блокатори);
 - топічні (ендоназальні) кортикостероїди (ЕКС);
 - кромони (нині використовуються вкрай рідко, як правило, лише в дитячій практиці);
 - деконгестанти (інтраназальні та пероральні);
 - інтраназальні антихолінергічні засоби;
 - антагоністи лейкотрієнів;
 - системні глюкокортикостероїди (ГКС).
- При застосуванні АГП у хворих на АР зменшуються свербіння в носі, чхання, ринорея, закладеність носа. Ефективні ці препарати також при алергічному кон'юнктивіті, кропив'янці, набряку Квінке й іншій супутній АР алергопатології. Основний механізм дії АГП полягає в блокуванні дії гістаміну на H_1 -рецептори за механізмом конкурентного інгібування, причому їх спорідненість до цих рецепторів значно нижча, ніж до самого гістаміну. З іншого

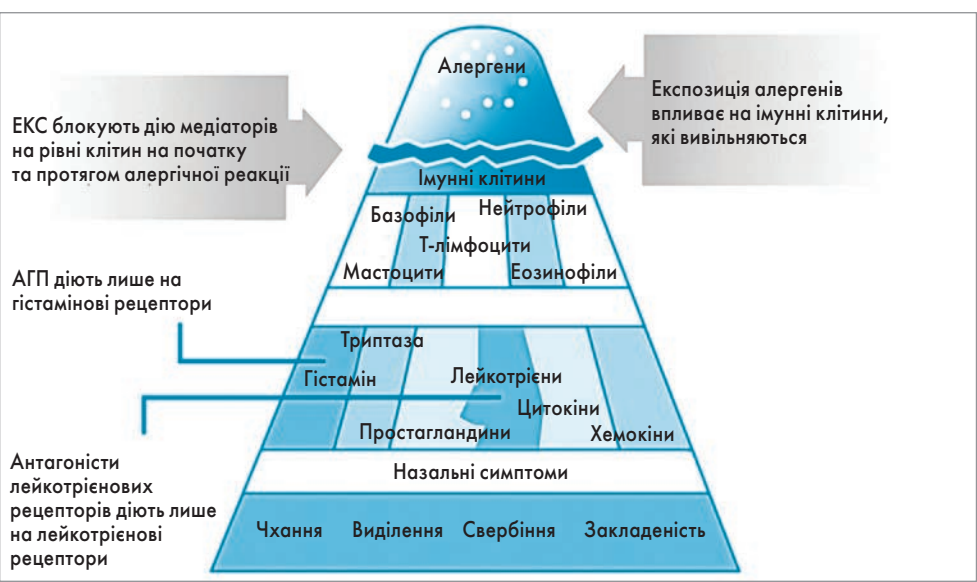


Рис. 2. Механізм дії різних лікарських засобів при АР [51]

боку, АГП не здатні витіснити гістамін, який пов'язаний із рецептором, тобто вони блокують лише незайняті рецептори або такі, що вже вивільнилися. Блокатори H_1 -рецепторів знижують реакцію організму на гістамін, знімають зумовлений ним спазм непосмугованої м'язової тканини, зменшують проникність капілярів і набряк тканин, але й не позбавлені побічної дії, котра особливо характерна для препаратів I покоління [2, 3].

Особливе місце з-поміж АГП посідає цетиризин. У результаті аналізу таких найважливіших параметрів, як ефективність, безпечність, вартість лікування, світовий досвід використання, було виявлено, що саме він має істотні переваги над іншими АГП [2, 3, 98]. Цетиризин чинить селективну блокуючу дію на гістамінові рецептори без попереднього метаболізму в печінці. Як відомо, більшість інгібіторів H_1 -рецепторів II покоління метаболізуються в печінці ізоферментами системи цитохрому P450 і за рахунок їхніх активних метаболітів, які накопичуються в крові, здійснюють антигістамінний вплив на клітини організму. Метаболічний фактор також має вирішальне значення при одночасному використанні препаратів, які метаболізуються через систему цитохрому P450. Цетиризин характеризується швидким початком дії (з 20-ї хвилини після прийому) та високим ступенем блокади гістамінових рецепторів: через 4 год вона дорівнює 95%, а через 24 год – 57%, що дає змогу призначати препарат 1 раз на добу. Крім того, цетиризин має низький обсяг розподілу в тканинах (0,56 л/кг маси тіла), який максимально наближений до оптимального (0,6 л/кг маси тіла), що визначає його високу ефективність і безпечність [2, 3, 88].

Останніми роками виявлені структурні особливості молекули цетиризину. Так, деякі АГП (акривастин, цетиризин, левокабастин, фексофенадин) існують у формі цвітер-іона (біполярного іона; з нім. zwitter – гібрид). Це молекула, що, будучи загалом електронейтральною, у своїй структурі має частинки, котрі несуть як негативний, так і позитивний заряд, локалізовані на різних, у тому числі протилежно розташованих, атомах. Така хімічна форма препарату впливає на його фармакокінетику властивості, що й було показано для цетиризину. Оскільки цвітер-іони є поверхневоактивними речовинами, ця властивість забезпечує цетиризину мінімальні обсяг розподілу та внутрішньоклітинну концентрацію [44].

Слід також зауважити, що крім селективної блокади H_1 -рецепторів цетиризин пригнічує вивільнення ейкозаноїдів зі стовбурових клітин і макрофагів, знижує експресію молекул адгезії ICAM-1, селективну Р, зменшує клітинну інфільтрацію в ранній і пізній фазах алергічної реакції, уповільнює продукцію простагландинів і лейкотрієнів, що зумовлює протизапальні й антилейкотрієнові властивості препарату. Цетиризин зменшує активність ядерного фактора каппа В (NF- κ B), причому

переважно в шкірі. Це саме той фактор транскрипції, який після стимуляції H_1 -рецептора звільняється від інгібітора, активується та проникає в ядро клітини, стимулює утворення медіаторів запалення – білкових молекул адгезії та прозапальних цитокінів, що виділяються клітинами, в тому числі макрофагами й еозинофілами. Так, у дослідженнях було показано інгібування пізньої стадії алергічної відповіді цетиризином у дозі 20 мг (гальмування міграції еозинофілів, нейтрофілів і базофілів) протягом 12 год після внутрішньоклітинного введення алергену [44, 88].

Топічні (ендоназальні) ГКС мають важливе значення в терапії хворих на АР. Вони характеризуються високою протизапальною активністю, яка пов'язана з інгібуючою дією на клітини запалення та їхні медіатори, зниженням проникності мікросудин, збільшенням синтезу протизапальних білків, зниженням числа еозинофілів, гальмуванням продукції IgE. Ці препарати також знижують чутливість рецепторів слизової оболонки носа до гістаміну й механічних подразників, тобто вони впливають і на неспецифічну назальну гіперреактивність. Залежно від тяжкості клінічних проявів АР і наявності алергічного кон'юнктивіту ГКС призначають місцево у вигляді назальних спреїв та очних крапель, значно рідше всередину (системно).

Традиційно в терапії хворих на АР застосовують ЕКС, оскільки їх ефективність і достатня безпечність доведені в багатьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях [59, 93]. ЕКС чинять виражену протизапальну дію безпосередньо на слизовій оболонці носа, очей і бронхів при мінімальних системних проявах. Топічні ГКС при АР мають виражений терапевтичний ефект, зменшуючи як закладеність носа, так і свербіння, чхання, ринорею. Наразі для лікування пацієнтів з АР використовують сучасні топічні ГКС, що містять метазону фураат, флутиказону пропіонат або фураат, рідше беклометазону дипропіонат і будесонід. Сучасні місцеві форми ГКС високоефективні й характеризуються мінімальними небажаними ефектами, проте їх з обережністю слід призначати хворим з імуносупресією, тяжкими бактеріальними, грибковими та вірусними (герпетичними) інфекціями.

Одним із найбільш ефективних і безпечних топічних ГКС, який можна застосовувати вже з 2-річного віку, є мометазону фураат. Ця діюча речовина належить до синтетичних нефторованих ГКС для місцевого застосування в лікуванні хворих на АР. Препарати, які містять мометазону фураат, зазвичай випускаються у формі дозованого водного аерозолі. Ця форма випуску забезпечує тривалу експозицію у вогнищі запалення, препарат не стікає задньою стінкою глотки, не витікає з носа, діє протягом 24 год. Мометазону фураат

Продовження на стор. 60.

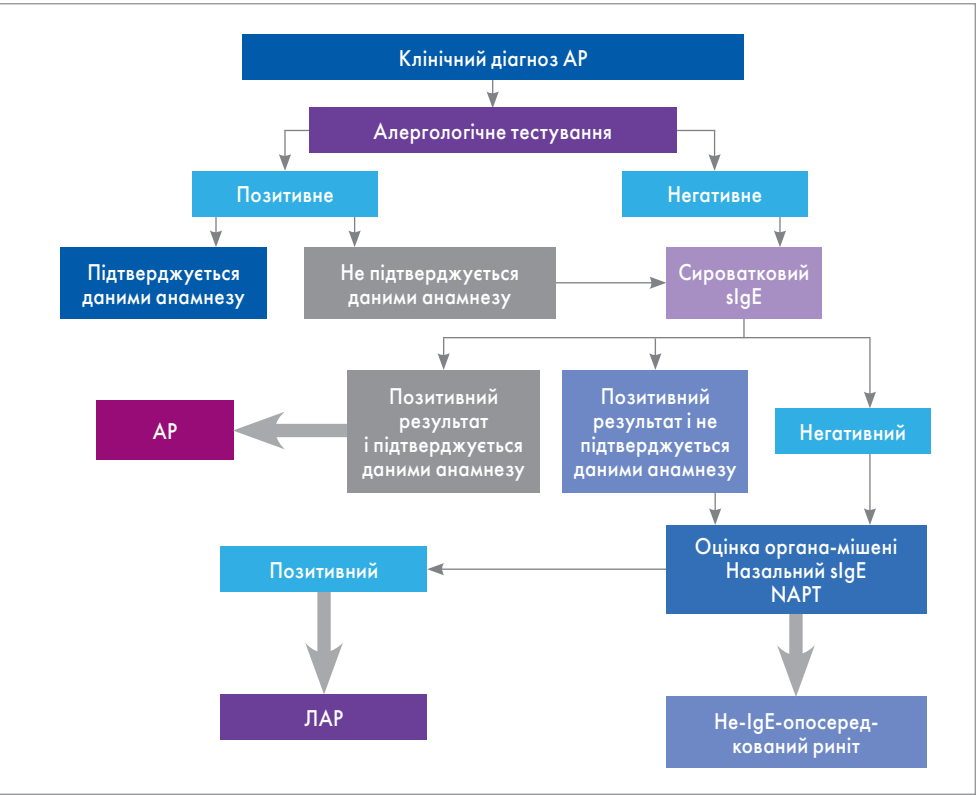


Рис. 1. Алгоритм діагностики ЛАР [73]

С.В. Зайков, д.м.н., професор, П.В. Гришило, к.м.н., Г.О. Варицька, к.м.н., А.П. Гришило, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Центр алергічних захворювань ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Локальний алергічний риніт як окремий фенотип захворювання: клініка, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 58.

чинить найвираженішу серед ГКС проти-запальну дію, впливаючи на ранню та пізню фази алергічної запальної відповіді. Препарат діє швидко: його ефект проявляється вже через 7-12 год після прийому першої дози з досягненням максимального ефекту на другу добу (табл. 2). Крім ефективного усунення основних симптомів АР, препарат усуває також і очні симптоми [16, 56].

Мометазону фуруат має високу селективність та афінність до ГКС-рецепторів слизових оболонок дихальних шляхів [9, 85], а також характеризується відмінною, як для ЕКС, переносимістю та найвищим ступенем безпечності (табл. 3). Украй низька біодоступність (<0,1%) зумовлює відсутність системної дії навіть при 20-разовому збільшенні дози [9, 87]. Так,

Таблиця 2. Початок дії ЕКС (Drannan M.D. et al., 1996)	
ЕКС	Початок дії
Мометазону фуруат	Зменшення симптомів у 25% хворих уже через 7-12 год, у 50% – через 35 год
Флутиказону пропіонат	Певне покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів
Беклометазону дипропіонат	Через 3 дні
Будесонід	Певне покращення через 24 год, максимальна дія через 3-7 днів
Тріамцинолону ацетонід	Певне покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів

Таблиця 3. Фармакологічні властивості ГКС [9, 85]		
ГКС	Афінність до ГКС-рецепторів	Біодоступність
Мометазону фуруат	1235	<0,1%
Флутиказону пропіонат	813	<1,8%
Будесонід	258	11%
Тріамцинолону ацетонід	164	23%
Дексаметазон	100	>80%

Таблиця 4. Ступінчастий підхід до терапії пацієнтів з АР (ARIA, 2016)			
Легкий інтермітуючий	Легкий інтермітуючий. Помірний – тяжкий інтермітуючий	Легкий персистуючий	Помірний – тяжкий персистуючий
	Антилейкотрієнові препарати		
	ЕКС		
Пероральні неседативні Н ₁ -блокатори			
Іригаційна терапія			
Ендоназальні деконгестанти			
Імунотерапія			

рівень кортизолу плазми при використанні мометазону фуруату навіть у дозі 4000 мкг відповідає такому при прийомі плацебо [9]. Згідно з даними E.J. Schenkel і співавт. [80] та P.H. Ratner і співавт. [66], тривале (понад 12 міс) застосування мометазону фуруату не знижує темпи збільшення росту дітей, що визначає можливість застосування препарату починаючи з 2 років. Також встановлено, що лікування протягом року мометазону фуруатом не призводило до атрофії слизової оболонки носа, а, навпаки, сприяло нормалізації її гістологічної картини. Крім того, за результатами цитологічного дослідження при лікуванні мометазону фуруатом частота виявлення клітин запалення (еозинофілів) у біоптатах знижується втричі [9]. Позитивний вплив мометазону фуруату на стан слизової оболонки носа підтверджується й іншими дослідженнями [58, 94].

Мометазону фуруат є одним із найбільш вивчених ЕКС: нині існує понад 300 науково-дослідних робіт, які доводять його клінічну ефективність і безпечність із рівнем доказовості ІА [60, 62]. Завдяки цьому препарат рекомендований для терапії пацієнтів з АР як міжнародними, так і адаптованими вітчизняними клінічними настановами, а також унесений до оновленого відповідно до наказу

МОЗ України № 803 від 26.04.2018 переліку лікарських засобів, які пройшли державну реєстрацію.

Системні ГКС можуть призначатися коротким курсом перорально лише при тяжкому перебігу АР. Не рекомендовано внутрішньом'язове введення й особливо введення під слизову оболонку носа через виражені побічні ефекти, синдром відміни, ускладнення з боку очей, зниження чутливості стероїдних рецепторів, що обмежує ефективність топічних ГКС.

У разі вираженої закладеності носа у хворих на АР може виникати необхідність у застосуванні назальних деконгестантів (судинозвужувальних препаратів), що є стимуляторами α -адренорецепторів. Найчастіше при цьому призначаються похідні імідазоліну, до яких належать оксиметазолін,

оксиметазолін 0,05% без консервантів (за критеріями «відчуття сухості слизових оболонок носа» та «відчуття печії») [30]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що використання консервантів, зокрема бензалконію хлориду, в назальних краплях і спреях призводить до змін слизової оболонки носа й може бути причиною таких небажаних явищ, як циліотоксичний ефект (пошкодження війок миготливого епітелію) та зниження мукоциліарного транспорту [97].

Антагоністи лейкотрієнів є перспективними препаратами як у монотерапії АР, так і в комбінації з Н₁-блокаторами, проте досвід їх застосування в Україні відносно невеликий і стосується передусім пацієнтів із сезонним АР, тому це питання потребує подальшого вивчення [11, 93].

Важливе значення має також питання про вибір тактики лікування хворих на АР залежно від ступеня його тяжкості, так званий ступінчастий підхід до терапії (табл. 4). При І ступені (легкий перебіг захворювання) застосовують неседативні АГП, кромоглікат натрію місцево, інтраназальні деконгестанти. При II та III ступенях (середньої тяжкості чи тяжкий перебіг) також використовуються неседативні АГП, інтраназальні деконгестанти й додатково призначаються в середніх або високих дозах топічні ГКС. Загострення АР потребує посилення протиалергічної терапії (парентеральні АГП, високі дози топічних ГКС, системні ГКС, деконгестанти).

Експерти провідних світових медичних організацій (Міжнародна група первинної респіраторної допомоги, Британське товариство алергії та клінічної імунології, Американська академія алергічної астми та клінічної імунології) рекомендують лікарям-практикам використовувати лише ті заходи та підходи, котрі мають доведену ефективність і безпечність. При їх призначенні також потрібно зважати на ступінь тяжкості клінічного перебігу АР. Так, при легкому й середньотяжкому перебігу першою лінією терапії є ЕКС, а при тяжкому ступені АР вони стають другою лінією терапії (рівень доказовості А). АГП II покоління рідше спричиняють седацію й інші побічні ефекти, ніж препарати I покоління (рівень доказовості А). Як перша чи друга лінія терапії можуть бути використані інтраназальні АГП, але вони поступаються за ефективністю ЕКС (рівень доказовості А). Інтраназальний кромолін безпечний при АР, але не має використовуватись як терапія першої лінії, оскільки значно менше впливає на симптоми АР, аніж ЕКС (рівень доказовості С). Симптоми хронічної закладеності носа та ринореї можуть бути зменшені й усунені за допомогою назальних сольових іригацій у режимі моно- чи комбінованої терапії (рівень доказовості В). Елімінаційні заходи при цілорічному АР із гіперчутливістю до побутових алергенів не демонстрували високої ефективності (рівень доказовості А). Виключення з харчового раціону дітей високоалергенних продуктів і використання в житлових приміщеннях систем фільтрації повітря не продемонстрували переконливих доказів щодо профілактики розвитку АР у дитячому віці (рівень доказовості В).

Оперативне лікування хворих на АР може використовуватись лише як додатковий метод і лише за показаннями в частини хворих. Воно проводиться за неможливості досягнення ремісії захворювання й відновлення носового дихання консервативними методами при незворотній гіпертрофії носових раковин, наявності аномалій

внутрішньоносової порожнини, патології навколونосових пазух (кісти, хронічний гнійний процес тощо), які неможливо усунути іншими методами лікування.

Прогноз

Можлива еволюція ЛАР була проаналізована С. Rondon і співавт. [17, 69]. Метою дослідження стало проспективне оцінювання природної еволюції ЛАР, потенціалу його конверсії в АР із системною atopією та розвитку БА протягом 10 років. Після зазначеного періоду часу в значній частині пацієнтів із ЛАР спостерігали клінічно значуще посилення симптомів риніту, втрату алергенної толерантності, збільшення обсягу фармакотерапії, зниження якості життя, меншою мірою розвиток астми. Це погіршення стало значимим після 5 років і прогресувало протягом наступних 5 років. Так, через 5 років спостереження погіршення риніту було виявлено в 26,2% осіб із посиленням персистенції симптоматики та її тяжкості, а також формуванням кон'юнктивіту й астми. Розвиток системної atopії при цьому відзначали як у пацієнтів із ЛАР, так і в осіб із контрольної групи (9,7 проти 7,8% випадків). У 5 (3%) пацієнтів перехід ЛАР у системну atopію відбувся після 10 років спостереження. Автори дійшли висновку, що для ЛАР характерні відносно низький рівень розвитку системної atopії, природна еволюція до погіршення перебігу; ЛАР є істотним фактором ризику БА.

Висновки

До основних лікарських засобів, які застосовуються у фармакотерапії пацієнтів з АР, належать топічні/ендоназальні ГКС і неседативні АГП II покоління, котрі розглядають як високоефективні засоби першого ряду. Лікування цими препаратами можна доповнювати призначенням назальних сольових розчинів і деконгестантів. Незважаючи на те що при ЛАР відсутні прояви системної atopії, в літературі є дані про позитивні результати застосування комбінації топічних ГКС із неседативними АГП системної дії. Ефективність інгібіторів лейкотрієнових рецепторів у лікуванні пацієнтів із ЛАР вивчена недостатньо. Найближчим часом слід очікувати нових повідомлень про ефективність використання АСІТ у хворих на ЛАР.

Попри те що думки про існування ЛАР розходяться, чимало фахівців визнають, що слід розширити вивчення локальної продукції IgE в органах-мішенях, оскільки це має допомогти розібратися в цьому складному фенотипі алергічного запалення. Хронічний полінозний риносинусит також пов'язують із локальною продукцією sIgE в слизовій оболонці носа [39, 90]. На жаль, НПТ ще не дістав широкого поширення в практиці українських лікарів, а визначення рівнів загального та sIgE в назальному секреті проводиться переважно лише з метою наукових досліджень, що значною мірою ускладнює чи взагалі унеможливорює діагностику ЛАР.

Також досі не ясно, чи є ЛАР унікальним клінічним фенотипом АР або початковою стадією його класичного фенотипу. Висловлюються мало підкріплені фактичними даними припущення, що ЛАР — лише прояв легкої форми риніту, що добре відповідає на фармакотерапію. Не зрозуміло, який прогноз трансформування ЛАР у системну atopію та БА. Всі ці питання потребують уточнення в багатоцентрових епідеміологічних дослідженнях, які необхідно провести в різних географічних регіонах.

Отже, ЛАР має подібні симптоми з класичним АР, що диктує необхідність проведення диференційної діагностики між ними, а своєчасне встановлення правильного діагнозу є основою призначення пацієнту оптимальної терапії його захворювання.

Етацид

Мометазон

від
2
років

Інтраназальний
глюкокортикостероїд

Спрей назальний, дозований, суспензія

50 мкг/доза 140 доз

При патогенетичному
та симптоматичному
лікуванні гострого
риносинуситу¹ (Протокол МОЗ)



Висока протизапальна активність.²
Не спричиняє системних ефектів.²

Починає діяти протягом 12 годин



¹ Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ», – ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України №85 від 11 лютого 2016 року.
² https://amt.allergist.ru/mometazon_1.html

Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

ЕТАЦИД. 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; 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 у пацієнтів віком від 18 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини. Оскільки кортикостероїди мають ефект пригнічення загоєння ран, пацієнтам, яким нещодавно робили операцію у носовій порожнині або у яких були травми, не можна застосовувати назальний кортикостероїд до повного загоєння ран. **Побічні реакції.** При сезонному і цілорічному алергічному риніті відзначалися такі небажані явища: головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння у носі (2%), подразнення (2%) та виразкові зміни (1%) слизової оболонки носа. Розвиток подібних небажаних явищ є типовим при застосуванні будь-якого назального спрею, що містить кортикостероїд. Частота розвитку небажаних явищ у дітей: носові кровотечі (6%), головний біль (3%), відчуття подразнення у носі (2%) і чхання (2%). Після інтраназального застосування мометазону фуорату (ноді) може спостерігатися алергічна реакція негайного типу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** УОРІД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ІПЛАЧАРІ ЛТД, ШТІ, Туреччина. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №971 від 28.08.2017 р. РП №УА/16256/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

НЕСЕДАТИВНИЙ АНТИГІСТАМІННИЙ

Роліноз

від 2-х років

Таблетки 10 мг, №20
Краплі 10 мг/мл, 20 мл

Цетиризин

для пацієнтів, які погано відповідають
на терапевтичну дію інших антигістамінних
засобів¹

Симптоматична терапія назальних
та очних симптомів сезонного
та цілорічного алергічного риніту²

ЦЕТИРИЗИН:

- Не порушує реологічні властивості слизу.³
- За необхідності можна призначати одночасно з системними антибіотиками, системними кортикостероїдами та іншими лікарськими засобами, які проходять метаболізм за участю цитохрому Р450.³
- Низька ймовірність розвитку толерантності до препарату, що дозволяє застосовувати його тривало.³



Тел.: +380 567 905 509 / e-mail: info@rtp-service.company

¹ Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н., Туровский А.Б., Кравчук А.П. Алергический ринит как одна из граней поллиноза (диагностика и лечение). // Медицинский совет. – 2015. – №3.
² Инструкция для медичного застосування лікарського засобу Роліноз.
³ Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Шадрин Г.Б., Попова И.А. Цетиризин в лечении воспалительных заболеваний полости носа. // Медицинский совет. – 2016. – №18.

РОЛІНОЗ. Склад. Краплі оральні: 1 мл розчину (20 крапель) містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг. **Таблетки:** 1 таблетка містить цетиризину дигідрохлориду 10 мг. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія назальних та очних симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту, хронічної ідиопатичної кропив'янки. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини, інших компонентів препарату, до гідроксизину або до будь-яких похідних піперазину в анамнезі; тяжкі порушення функцій нирок (кліренс креатиніну <10 мл/хв.). **Побічні реакції.** Цетиризин при застосуванні у рекомендованих дозах має незначний побічний вплив на центральну нервову систему, що включає сонливість, підвищену втомлюваність, запаморочення та головний біль. У деяких випадках повідомлялося про парадоксальну стимуляцію центральної нервової системи. **Застосування у період вагітності.** Клінічні дані щодо застосування цетиризину вагітними є дуже обмеженими. У період вагітності препарат слід застосовувати з обережністю, коли, на думку лікаря, користь від застосування для жінки переважає потенційний ризик для плода. **Період годування груддю.** Цетиризин проникає у грудне молоко. У період годування груддю препарат слід застосовувати з обережністю. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АБС Фармацевтічі С.п.А., Італія. **Заявник.** «РОТАФАРМ ЛІМІТЕД», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1256 від 13.10.2017 р. РП №УА/12490/01/01. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1256 від 13.10.2017 р. РП №УА/12490/02/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.