

С.В. Зайков,^{1,2} д.м.н., професор,
кафедра фтизіатрії і пульмонології,

П.В. Гришило,^{2,3} к.м.н., **А.П. Гришило**,^{2,3} к.м.н.

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

²ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,

³Центр алергічних захворювань



Д.м.н., професор
С.В. Зайков



К.м.н.
П.В. Гришило



К.м.н.
А.П. Гришило

Стандарти діагностики і лікування алергічного риніту

Діагностика та лікування алергічного риніту (АР), який реєструється у 10–40% населення різних країн світу, досі залишаються одними з найактуальніших проблем алергології та ринології. На жаль, це захворювання нерідко діагностується на пізніх стадіях, коли вже переважає тяжкий перебіг хвороби, який супроводжується ураженням інших ЛОР-органів, очей, шкіри, у понад 50% випадків трансформується у бронхіальну астму (БА), істотно знижує якість життя пацієнтів, негативно відображаючись на працездатності, сні, здібності до навчання і відпочинку тощо.

В останні роки відмічено, що клінічна картина АР все більше змінюється з переважанням тяжких і змішаних форм. На тлі посилення тяжкості захворювання сьогодні все частіше відмічаються стійкі до терапії фенотипи АР. При цьому тяжкий АР, недостатньо контрольований при використанні адекватної фармакотерапії, розглядають як тяжку хронічну хворобу верхніх дихальних шляхів (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Як правило, це пацієнти зі значним порушенням якості життя, сну, різноманітних соціальних функцій, навчання і працездатності. При цьому

наявність коморбідної патології у таких хворих є нерідкісним явищем, що додатково обтяжує стан здоров'я пацієнтів.

Традиційно вважають, що АР – це інтермітуюче або персистуюче запалення слизової оболонки носа і його пазух, яке обумовлене дією алергенів і характеризується закладеністю, виділеннями, свербінням носа, чханням і нерідко – аносмією (хоча можлива наявність тільки декількох з вказаних симптомів). АР класифікується в залежності від характеру перебігу захворювання (інтермітуючий або персистуючий) і тяжкості його симптомів (легкий і помірний/тяжкий перебіг).

У вітчизняному Протоколі надання медичної допомоги хворим на АР інтермітуючий АР пропонується також називати сезонним (при полінозі), а персистуючий – цілорічним, хоча це й викликає дискусію серед фахівців, що займаються проблемами риніту. Сезонний АР (САР) може бути пилковою або грибковою етіології, а цілорічний АР (ЦАР) – побутової, епідермальної, харчової, професійної природи. Основний упор при розмежуванні САР і ЦАР здійснюється на частоту симптомів (<4 днів на тиждень або <4 тиж на рік і >4 днів на тиждень або >4 тиж на рік відповідно).

За ступенем тяжкості виділяють легкий, середньотяжкий і тяжкий, а також неускладнений і ускладнений перебіг захворювання. **Легкий перебіг АР** характеризується відсутністю суттєвого впливу на загальний стан пацієнта, його працездатність або відпочинок. Прийом лікарських засобів при цьому носить лише епізодичний характер. **АР середньотяжкого перебігу** відрізняється від попереднього тим, що симптоми захворювання ліквідуються або мінімізуються, якість життя хворих нормалізується при використанні відповідних лікарських засобів, проте симптоми риніту вже перешкоджають роботі, навчанню, заняттям спортом, порушують сон пацієнта. **При тяжкому варіанті перебігу АР** використання лікарських засобів вже не ліквідує клінічні прояви (або впливає на них незначною мірою) і суттєво не покращує якість життя хворих, нерідко має місце розвиток ускладнень (полісенсibiliзація, неспецифічна гіперреактивність, БА, риносинусити, поліпоз носа, кон'юнктивіти, середні отити, дерматит). На тяжкість симптомів АР можуть мати вплив і циркадні (добові) ритми, при яких більшість пацієнтів з АР відмічають посилення симптомів вранці, що, можливо, пов'язане зі збільшенням у організмі рівня гістаміну та інших прозапальних медіаторів.

Етіологія і патогенез АР

Етіологія і патогенез АР в останні роки детально висвітлені в численних публікаціях. Так, розвиток ЦАР пов'язаний з гіперчутливістю до алергенів домашнього і бібліотечного пилу, кліщів домашнього пилу, епідермісу і екскрементів тварин або птахів, аероалергенів комах (таргани, комарі, мурашки, міль, мотиль та ін.), алергенів цвілевих і дріжджових грибів, рідше – до професійних (у тому числі хімічних) алергенів, харчових продуктів, лікарських засобів. САР є клінічним проявом сенсibiliзації до пилоквих алергенів, а також алергенів цвілевих і дріжджових грибів.

АР належить до групи atopічних захворювань, в основі яких лежить IgE-залежний (негайний) тип алергічної реакції за класифікацією Джелла–Кумбса, що відображається на особливостях клінічної картини захворювання, підходах до його діагностики та лікування. Схематично механізм алергічної реакції АР можна передставити таким чином (рис. 1). При контакті з алергеном у схильних до розвитку алергічних захворювань пацієнтів сенсibiliзація супроводжується гіперпродукцією В-лімфоцитами специфічних IgE-антитіл (реагінів) за участю різних цитокінів і Т-хелперів. При повторному контакті з «винним»

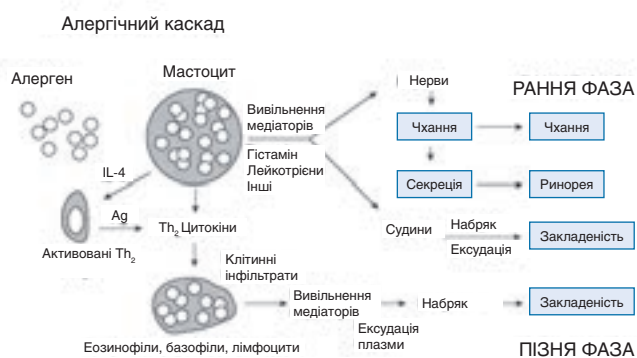


Рис. 1. Механізм алергічної реакції в носі (Adcock I., 2002)

алергеном в організмі відбувається його зв'язування з IgE, які фіксовані на рецепторах опасистих клітин і базофілів. Надалі це призводить до деградації клітин-мішеней, вивільнення гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, брадикініну, тромбоцит-активуючого фактора і розвитку алергічного запалення, яке супроводжується гіперсекрецією слизу і набряком слизової оболонки порожнини носа.

Окрім еозинофільного запалення в слизовій оболонці носа, підвищеної експресії ендотеліальних і епітеліальних молекул адгезії, продукції відповідних цитокінів і хемокінів, до особливостей патогенезу АР слід віднести активацію і підвищену тривалість життя еозинофілів, яка обумовлена додатковим утворенням цими клітинами крові таких цитокінів, як інтерлейкін-5 (IL-5), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). Це, своєю чергою, призводить до посиленої інфільтрації слизової оболонки опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами.

Рання фаза алергічної реакції розвивається протягом декількох хвилин після дії алергену, проте через 4–6 год у половини хворих спостерігається пізня фаза алергічного запалення. Саме Т-лімфоцити (переважно Th₂-типу) і беруть участь у пізній фазі патогенезу АР. На цьому зміненому тлі подальше потрапляння алергену в організм зумовлює все більш виражені клінічні явища. Таке запалення після одnorазової дії алергену може тривати декілька днів. При АР виявляють гіпер- і метаплазію епітелію, потовщення базальної мембрани, інфільтрацію лімфоцитами, еозинофілами, моноцитами, гістіоцитами, фібробластами, підвищену кількість опасистих клітин. При прогресуванні АР може розвинути поліпоз носа, який ще більше обтяжує стан відповідної категорії хворих.

Клінічні прояви АР

Основними симптомами, які в будь-якому поєднанні характерні для клінічних проявів АР, є:

- свербіння в порожнині носа;
- нападopodobне чхання;
- рясні водянисті виділення з носа (ринорея);
- закладеність носа.

Дані симптоми АР можуть або з'являтися епізодично лише в умовах тісного контакту з причинно-значущими алергенами, в певний сезон року або зберігатися протягом усього року з періодичним погіршенням стану пацієнта при дії великої концентрації алергену, різних пускових (тригерних) чинників, загостренні респіраторних захворювань. Але, не дивлячись на переважно цілорічний характер симптомів, пацієнти з ЦАР можуть вказувати на погіршення стану в певний сезон, що пов'язане з активізацією розмноження кліщів домашнього пилу, споруутворенням грибів або наявністю супутньої пилоквих сенсibiliзації. У пацієнтів із САР загострення захворювання носить чітко виражений сезонний характер і маніфестує у весняно-літні і літньо-осінні місяці року.

При тривалому перебігу АР у хворих можуть з'являтися й інші симптоми, до яких належать зниження нюху, носові кровотечі, першіння в горлі, кашель, головний біль, прояви кон'юнктивіту, відчуття розпирання і болю в навколососових пазухах, вухах,

зниження слуху, зміни тембру голосу, явища дерматиту в ділянці крил носа, часті фаринголарингіти, зниження уваги і працездатності, слабкість, дратівливість, безсоння.

При фізикальному обстеженні пацієнта можуть бути виявлені класичні симптоми АР, зокрема утруднене носове дихання, відкритий рот, набряклість у ділянці обличчя, темні кола навколо очей, чхання, дерматит у ділянці крил носа, ринорея. У разі приєднання вторинної інфекції нежить може набувати слизово-гнійного характеру, пацієнти можуть потирати долонею кінчик носа, що отримало назву «алергічний салют». При АР із супутнім кон'юнктивітом відмічають ознаки «алергічних окулярів», набряклість і гіперемію кон'юнктив, сльозотечу, гіперемію шкіри навколо очей, а при тяжкому перебігу захворювання – набряк повік, обличчя, темні кола під очима.

Певні особливості клінічного перебігу АР існують у дітей. Так, у дошкільному віці риносинусит зазвичай має стертий перебіг, без нападів чхання і рясних виділень з носа, але можуть турбувати лоскотання в носі, утруднення носового дихання внаслідок набряку носових раковин. У дітей шкільного віку хронічний алергічний синусит має такий самий перебіг, як і в дорослих. Приєднання вторинної інфекції змінює класичні симптоми алергічного риносинуситу і утруднює встановлення діагнозу. У дітей він часто поєднується з аденоїдами, які порушують вентиляцію навколоносових пазух, відтік секрету з носової порожнини, що сприяє вторинному інфікуванню синусів. Алергічні прояви в ділянці гортані виявляють у 10–20% дітей з АР і можуть супроводжуватися стенозом гортані і розвитком крупу.

Діагностика АР

Діагностика АР охоплює збір алергологічного анамнезу, фізикальне обстеження пацієнта, проведення специфічних шкірних, провокаційних і лабораторних тестів з алергенами, а також інші лабораторні та інструментальні методи дослідження. У табл. 1 наведено

Таблиця 1. Методи діагностики АР, що рекомендовані в Україні

Обов'язкові	Додаткові
Збір скарг і анамнезу: сезонність, погіршення стану в суху погоду, поза приміщенням, цілорічність симптомів або, навпаки, погіршення стану при перебуванні в приміщенні, обтяжена спадковість за алергією тощо	Цитологічне дослідження мазка-відбитка зі слизової оболонки носа (виявлення гіперезинофілії)
Огляд алерголога (виключення неалергічних ринітів)	Поглиблене шкірне тестування (прик-тест з «винними» моноалергенами), а в разі неможливості його проведення визначення специфічного IgE
Шкірне тестування (прик-тест) з мікст-алергенами	Провокаційні тести з алергенами з використанням риноманометрії
Огляд отоларинголога (виключення неалергічної ЛОР-патології)	Бактеріологічне дослідження матеріалу зі слизової оболонки носа
Рентгенологічне обстеження носа і навколоносових пазух	Ендоскопічне обстеження порожнини носа

перелік обов'язкових і додаткових методів діагностики АР, рекомендованих в Україні.

Правильно зібраний алергологічний анамнез дає змогу не лише виявити АР, але й достатньо точно визначити винні в його розвитку алергени або їх групу. Крім того, в анамнезі хворих на АР можна виявити вказівки на дебют захворювання у молодому віці (дитячий або дорослий, до 30–40 років), обтяжений особистий і сімейний алергологічний анамнез, ефективність застосування протиалергічної терапії тощо.

Проведення специфічної алергологічної діагностики, тобто виявлення спектру причинно-значущих алергенів АР, можливе за допомогою різних тестів *in vivo* та *in vitro* з алергенами. До діагностичних тестів *in vivo* перш за все належить шкірне тестування з різними, як правило, інгаляційними алергенами. Показанням для проведення шкірних тестів є дані анамнезу, які вказують на роль тих або інших алергенів у розвитку АР. Основним методом шкірного тестування в алергології останніми роками став тест уколом, або прик-тест (prick-test). Для діагностики АР застосовують також провокаційний назальний тест з алергенами, який вважається позитивним при загостренні симптомів риніту (чхання, свербіння в носі, нежить). Прояви риніту також можна зафіксувати при проведенні передньої риноскопії.

Лабораторні методи дослідження також відіграють важливу роль у специфічній діагностиці АР. Оскільки в основі розвитку АР лежить IgE-залежний (негайний) тип алергічної реакції, то для виявлення причинно-значущих алергенів застосовують імуноферментний і хемілюмінесцентний аналіз, радіоалергосорбентний та імунофлуоресцентний тести, прямий та непрямий базофільні тести (тести Шеллі), реакцію пасивної гемаглютинації, метод імунотермістометрії.

Додаткові інструментальні та лабораторні методи обстеження хворих на АР можуть включати проведення рентгенографії і комп'ютерної томографії носа і навколоносових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа, риноскопії і риноманометрії, цитологічного і бактеріологічного дослідження виділень з носа, біоптатів зі слизової оболонки, гемограми та ін. Проте, не дивлячись на важливість цих методів обстеження пацієнтів, необхідно підкреслити, що жоден з них сам по собі, без зіставлення з даними анамнезу, клінічної картини, результатами тестування з алергенами не може бути підставою для встановлення остаточного діагнозу АР.

Отже, діагноз АР має перш за все базуватися на даних алергологічного анамнезу, фізикального обстеження пацієнта, результатах тестів *in vivo* та *in vitro* з алергенами, а також даних лабораторного та інструментального загальноклінічного обстеження хворого.

У рекомендаціях ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update) пропонується покрововий (поетапний) підхід до діагностики АР:

- на 1-му етапі проводиться анкетування пацієнтів для виявлення симптомів, характерних для хворих на АР або неалергічний риніт;
- на 2-му етапі особам з симптомами, схожими на АР, пропонується фізикальне обстеження, передня риноскопія, ендоскопія носової порожнини, пробна терапія антигістамінними препаратами

(АГП) або інтраназальними глюкокортикостероїдами (ІГКС), шкірне тестування з алергенами або визначення алерген-специфічного IgE в сироватці;

- на 3-му етапі визначають форму і ступінь тяжкості захворювання, якщо діагноз АР у пацієнта стає очевидним;
- на 4-му етапі призначається терапія, яка ґрунтується на результатах обстеження пацієнта на 3-му етапі.

Диференційна діагностика АР

Диференційна діагностика АР зазвичай проводиться з гострим інфекційним ринітом при ГРВІ, бактерійним синуситом, медикаментозним ринітом, вазомоторним (неалергічним ринітом), неалергічним ринітом з еозинофільним синдромом, ринітом при системних захворюваннях (наприклад, гранулематоз Вегенера), муковісцидозі, односторонньому риніті при сторонніх тілах, пухлинах, поліпах носа.

Гострий інфекційний риніт зазвичай зумовлений вірусами, але може спричинюватися також бактеріями, грибами і найпростішими. Найчастіше він виникає після переохолодження та/або в період епідемії ГРВІ і проявляється закладеністю носа, ринореєю, чханням і симптомами інтоксикації, характерними для ГРВІ. Для гострого інфекційного риніту не характерні свербіння слизової оболонки носа, носоглотки та очей. Назальні симптоми переважають на 2–3-й день і згасають до 5–7-го дня захворювання. Симптоми, що зберігаються більше 2 тиж, можуть свідчити про наявність АР. Дані захворювання можуть поєднуватися між собою, що обтяжує їх перебіг.

ГРВІ є найбільш частими сприятливими факторами для розвитку **бактеріального риносинуситу**. Захворювання характеризується тривалим (>7–10 днів) перебігом, що потребує призначення антибактеріальної терапії. Для нього, на відміну від АР, не характерні свербіння в носі, менш виражені чхання та водянисті виділення з носа. Навпаки, характерними симптомами бактеріального риносинуситу є головний біль, біль у проекції уражених пазух носа, порушення нюху, гнійні виділення з носа зі стіканням їх по задній стінці глотки, що може провокувати розвиток тривалого кашлю.

Медикаментозний риніт може бути зумовлений застосуванням аспірину та інших нестероїдних протизапальних засобів, а також тривалим застосуванням судинозвужувальних назальних препаратів. Певне значення надають вазодилатації та внутрішньосудинному набряку. В анамнезі у таких пацієнтів часто відзначається тахіфілаксія – швидке зниження відповіді на терапію назальними деконгестантами. Основними проявами медикаментозного риніту є закладеність носа і ринорея. При обстеженні хворих відзначається постійна назальна обструкція, при риноскопії слизова оболонка яскраво-червоного кольору. Важливий діагностичний прийом – відміна «винного» лікарського препарату, що зумовлює поліпшення стану пацієнта. Характерною є позитивна відповідь на терапію ІГКС, які необхідні для успішної відміни препаратів, що спричинюють дане захворювання.

Контрацептиви зумовлюють риніт за типом так званого гормонального риніту

можуть спостерігатися не тільки внаслідок застосування контрацептивів, а й під час менструального циклу, статевого дозрівання, вагітності і при деяких ендокринних захворюваннях, таких як гіпотиреоз і акромегалія.

Неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (можливо з локальною продукцією IgE) належить до неоднорідних синдромів з поки ще невідомою етіологією і характеризується наявністю вираженої назальної еозинофілії, відсутністю позитивного алергологічного анамнезу, негативними результатами тестування з алергенами. Захворювання розвивається у дітей і дорослих. БА при цьому у пацієнтів зустрічається не часто, однак у половини з них виявляють неспецифічну гіперреактивність бронхів.

У хворих на дану форму риніту відзначають персистуючі симптоми, слабо виражене чхання та свербіння, схильність до утворення назальних поліпів, відсутність адекватної відповіді на терапію АГП, хороший ефект при застосуванні ІГКС. В останні роки висловлено припущення, що в деяких з цих пацієнтів риніт може бути раннім етапом формування гіперчутливості до аспірину. Один з діагностичних маркерів при даній формі риніту пов'язаний з оцінкою результатів лікування хворих ІГКС, які зазвичай, але не завжди, позитивно відповідають на нього.

Риніт, що зумовлений їжею, може зрідка виникати як ізольований прояв харчової алергії, але частіше проявляється як один з симптомів анафілактичної реакції. Однак деякі харчові продукти та алкоголь можуть спричинювати симптоми риніту, що розвивається за недостатньо вивченими, але неалергічними механізмами.

Односторонній риніт припускає наявність назальної обструкції обумовленої стороннім тілом, пухлиною, поліпами носа, які можливі й при неалергічному риніті з еозинофільним синдромом, бактеріальному риносинуситі, алергічному грибовому синуситі, аспіриновій астмі, муковісцидозі та синдромі нерухомості війок респіраторного епітелію. Викривлення перегородки носа та гіпертрофія слизової оболонки також можуть призводити до постназального затікання слизу або закладеності носа. Одностороннє ураження чи поліпи носа для неускладненого АР не характерні.

Ідіопатичний риніт є тим видом неалергічного риніту, з яким найчастіше доводиться диференціювати АР. Він характеризується гіперреактивністю верхніх дихальних шляхів до неспецифічних факторів навколишнього середовища, таким як зміни температури повітря та вологості, тютюновий дим і різкі запахи. Доступні обмежені дані дають змогу припускати, що в пацієнтів з ідіопатичним ринітом зміни відбуваються внаслідок запалення слизової оболонки носа (у невеликого числа пацієнтів); збільшення ролі С-волокон, хоча механізм цього явища не встановлений; гіперреактивності парасимпатичної нервової системи та/або гіпореактивності симпатичної нервової системи та/або гландулярної гіперреактивності.

Таким чином, клінічні характеристики пацієнтів з неалергічним ринітом свідчать про наявність індивідуальних специфічних функціональних і патогенетичних відмінностей, від яких залежить клінічний прогноз і відповідь на фармакотерапію.

Основні відмінності клінічних характеристик АР і неалергічного риніту можна сформулювати наступним чином:

- пацієнти з неалергічним ринітом частіше відзначають закладеність носа і нежить, а не чхання та свербіж, які переважають при АР;
- у пацієнтів з неалергічним ринітом симптоми, як правило, розвиваються в більш пізньому віці;
- загальними тригерами неалергічного риніту є зміни погоди і температури, вплив продуктів харчування, парфумерії, запахів, диму та ін.;
- контакт з інгаляційними алергенами, як правило, не призводить до появи симптомів у пацієнтів з неалергічним ринітом;
- у пацієнтів з неалергічним ринітом рідше відзначаються і менш виражені скарги на очні симптоми (свербіння, слезотеча, почервоніння і припухлість);
- багато пацієнтів з неалергічним ринітом відзначають неефективність АГП;
- пацієнти з неалергічним ринітом не мають супутніх atopічних захворювань і обтяженого сімейного анамнезу за atopією;
- пацієнти з АР відзначають позитивні результати шкірного, провокаційного і лабораторного тестування з причинно-значущими алергенами.

Лікування АР

Стандарти лікування хворих на АР побудовані на наступних принципах:

- освіта пацієнтів;
- елімінація «винних» алергенів;
- алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ);
- фармакотерапія.

Освіта пацієнтів з АР має вкрай важливе значення. Її стратегія охоплює інформоване розуміння хворими симптомів риніту і кон'юнктивіту, 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 хворого і запобігти дії тих негативних чинників, які можуть спричинити загострення захворювання. Однак необхідно відзначити, що з метою елімінаційної терапії у пацієнтів з АР і ринітами іншої етіології, крім гігієнічних заходів, які далеко не завжди виявляються ефективними, в останні роки все ширше рекомендується застосування сольових розчинів для проведення носового душу (наприклад, з використанням лінії ізотонічних – Хьюмер 150 ізотонічний – та гіпертонічних – Хьюмер 050 гіпертонічний – розчинів Хьюмер). Носовий душ (промивання порожнини носа, носовий лаваж, назальна іригація) є однією з найдавніших терапевтичних процедур та описаний ще в давньоіндійських ведичних книгах. У низці досліджень показано ефективність і безпеку 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 з поверхнею слизової оболонки порожнини носа і обмеженню запалення;
- зменшенню сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоженню;
- посиленню репарації клітин слизової оболонки носа;
- поліпшенню носового дихання (особливо при застосуванні препарату Хьюмер 050 гіпертонічний);
- усуненню кашлю, зумовленого затіканням слизу по задній стінці глотки;
- забезпеченню підготовки слизової оболонки носа до кращого сприйняття лікарських засобів для інтраназального застосування;
- зменшенню потреби в АГП і ІГКС.

До беззаперечних переваг методу назальної іригації належать:

- безпека;
- хороша переносимість пацієнтами, 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.

Все це дає змогу віднести назальну іригацію (у тому числі за допомогою препаратів лінії Хьюмер) до ефективних, безпечних і зручних методів елімінаційної, зволожувальної та протинабрякової терапії хворих на АР та риніти іншого походження.

До ефективних методів лікування пацієнтів з АР належить **АСІТ**, якій в останні роки приділяється все більше уваги. Вона може застосовуватися при будь-яких ступенях тяжкості АР у фазі його ремісії. При АР можливі різні способи проведення АСІТ (підшкірний, інтраназальний, сублінгвальний, пероральний), введення вітчизняних побутових, кліщових, пилоквих, епідермальних, інсектних (наприклад тарганів) алергенів.

Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні хворих на АР, особливо в ліквідації загострень захворювання і профілактики їх розвитку. Останніми роками для цього застосовують наступні групи препаратів (основні механізми дії наведені на рис. 2):

- АГП (H₁-блокатори);
- ІГКС;
- кромони (в останні роки значно рідше);
- деконгестанти (інтраназальні та пероральні);



Рис. 2. Механізм дії різних ліків при АР (Meltzer E.O., 1997)

- інтраназальні антихолінергічні засоби;
- антагоністи лейкотрієнів;
- системні ГКС.

При застосуванні АПП у хворих на АР зменшуються свербіння носа, чхання, ринорея, закладеність носа. Ефективні ці препарати також при алергічному кон'юнктивіті, кропив'янці, набряку Квінке та іншій алергопатології, що супроводжує АР. Основний механізм дії АПП полягає в тому, що вони блокують дію гістаміну на H_1 -рецептори за механізмом конкурентного інгібування, причому їх спорідненість до цих рецепторів значно нижча, ніж у самого гістаміну. З іншого боку, дані лікарські засоби не здатні витіснити гістамін, який зв'язаний з рецептором, тобто вони блокують тільки незайняті рецептори або такі, які вже звільнилися. Блокатори H_1 -рецепторів знижують реакцію організму на гістамін, усувають обумовлений ним спазм гладенької мускулатури, зменшують проникність капілярів і набряк тканин, але й не позбавлені побічної дії, яка особливо характерна для препаратів I покоління.

ІГКС мають вкрай важливе значення в терапії хворих на АР. Вони виявляють високу протизапальну активність, яка пов'язана з їх інгібуючою дією на клітини запалення та їх 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 і механічних подразників, тобто вони впливають і на неспецифічну назальну гіперреактивність. В залежності від тяжкості клінічних проявів АР та 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 ІГКС, оскільки їх ефективність і достатня безпечність доведені в багатьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Використання ІГКС забезпечує виражені протизапальні ефекти безпосередньо на слизових оболонках носа, очей і бронхів при мінімальних системних проявах. Топічні ГКС при призначенні хворим на АР виявляють виражений терапевтичний ефект, зменшуючи як закладеність носа, так і свербіння, чхання, ринорею. Нині для лікування АР використовують сучасні топічні ГКС, що містять мометазону фуроат, флютиказону пропіонат або фуроат, рідше – беклометазону дипропіонат і будесонід. Сучасні місцеві форми ГКС високоефективні і спричинюють мінімальні небажані ефекти, проте їх з обережністю слід призначати хворим з імуносупресією, тяжкими бактеріальними, грибковими і вірусними (герпетичними) інфекціями.

До одних з найбільш високоефективних і безпечних топічних ГКС, які можна застосовувати вже з 2-річного віку, належить мометазону фуроат, що є основою препарату Флікс, спрей назальний, який представляє в Україні компанія Дельта Медікел. Необхідно підкреслити, що даний препарат має доведену біоеквівалентність щодо оригінального мометазону фуроату. Діюча речовина препарату належить до синтетичних нефторованих ГКС для місцевого застосування при лікуванні хворих на АР (Флікс, спрей назальний, суспензія).

ІГКС Флікс випускається у формі дозованого водного аерозолу. Мометазону фуроат, що є діючою речовиною

препарату, має найбільш виражену серед ГКС протизапальну дію, впливаючи на ранню та пізню фази алергічної запальної відповіді. Препарат діє швидко. Його ефект проявляється вже через 7–12 год (табл. 2), що вигідно відрізняє його від інших топічних ГКС для назального застосування (Drannan M.D. et al., 1996).

Мометазону фуроат має високу селективність та афінність до ГКС-рецепторів слизових оболонок дихальних шляхів (Smith C.L., Kreutner W., 1998; Issaag M. et al., 2006), а також характеризується відмінною, як для ІГКС, переносимістю і найбільш високим ступенем безпечності (табл. 3). Вкрай низька біодоступність (<0,1%) обумовлює відсутність системної дії навіть при 20-кратному збільшенні його дози (Kapp J.F., 1993; Drannan M.D. et al., 1996; Szeffler S., 2001). Так, рівень кортизолу плазми при використанні мометазону фуроату навіть в дозі 4 000 мкг відповідає такому при прийомі плацебо (Drannan M.D. et al., 1996). Згідно з даними E.J. Schenkel et al. (2000), тривале (більше 12 міс) застосування мометазону фуроату не знижує темпи росту в дітей, що визначає можливість застосування препарату з 2-річного віку.

При призначенні ГКС завжди важливим залишається питання їх безпеки. Побічні ефекти препаратів цієї групи безпосередньо залежать від величини показника їх системної біодоступності. Флікс при призначенні у вигляді водного назального спрею вирізняється вкрай низькою біодоступністю (<0,1%) і практично не визначається в плазмі крові навіть при використанні високочутливих методів дослідження з порогом чутливості, що дорівнює 50 пг/мл. Для порівняння необхідно відзначити, що біодоступність мометазону фуроату в 440 разів нижча, ніж у беклометазону дипропіонату, і в 20 разів нижча, ніж у флютиказону пропіонату.

Таблиця 2. Початок дії ІГКС (Drannan M.D. et al., 1996)

ІГКС	Початок дії
Мометазону фуроат	Зменшення симптомів у 25% хворих вже через 7–12 год, у 50% – через 35 год
Флютиказону пропіонат	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів
Беклометазону дипропіонат	Через 3 дні
Будесонід	Деяке покращення через 24 год, максимальна дія через 3–7 днів
Тріамцинолону ацетонід	Деяке покращення через 12 год, максимальна дія через декілька днів

Таблиця 3. Фармакологічні властивості ІГКС (Kapp J.F., 1993; Drannan M.D. et al., 1996; Smith C.L., Kreutner W., 1998)

ГКС	Афінність до ГКС-рецепторів	Біодоступність
Мометазону фуроат	1 235	<0,1%
Флютиказону пропіонат	813	<1,8%
Будесонід	258	11%
Тріамцинолону ацетонід	164	23%
Дексаметазон	100	>80%

Важливою перевагою препарату є також місцева безпечність мометазону фуurato. Флікс не лише не спричинює характерну для ІГКС атрофію слизової оболонки носа, але й сприяє відновленню назального епітелію. Так, встановлено, що після 12-місячного лікування Фліксом не виникало ознак атрофії слизової оболонки носа, а лікування ним, навпаки, сприяло нормалізації її гістологічної картини. Крім того, за результатами цитологічного дослідження на тлі лікування мометазону фуurato частота виявлення клітин запалення (еозинофіли) в біоптатах знижувалась у 3 рази (O'Brien et al., 1997). Позитивний вплив мометазону фуurato на стан слизової оболонки носа підтверджується й іншими дослідженнями (Minshall E. et al., 1998).

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

При вираженій закладеності носа у хворих на АР може виникати необхідність у **застосуванні деконгестантів** (судинозвужувальних препаратів), що є стимуляторами α -адренорецепторів. Найчастіше при цьому призначають похідні імідазоліну: оксиметазолін, ксилометазолін, нафазолін. Інтраназальні деконгестанти діють швидше і більш ефективні, ніж пероральні, але тривалість лікування цими препаратами при АР не повинна перевищувати 3–5 днів, оскільки вони здатні зумовлювати розвиток медикаментозного риніту. Крім того, тривале застосування деконгестантів може призводити до рикошетного загострення риніту і розвитку таких побічних ефектів, як артеріальна гіпертензія, серцебиття, тахікардія, головний біль, запороєння, сухість і подразнення слизових оболонок, нудота. Саме тому пацієнтам з вираженою закладеністю носа для її усунення доцільно призначати гіпертонічні сольові розчини (наприклад, Хьюмер 050 гіпертонічний).

Антагоністи лейкотрієнів є перспективними препаратами як у монотерапії АР, так і в комбінації з H_1 -блокаторами, проте досвід їх застосування в Україні ще відносно невеликий і стосується перш за все пацієнтів із САР, тому дане питання потребує подальшого вивчення.

Важливе значення має також питання вибору тактики лікування у хворих на АР в залежності від ступеня його тяжкості, так званий ступінчастий підхід до терапії. На 1-му ступені (при легкому перебігу захворювання) застосовують неседативні АГП, кромоглікат натрію місцево, інтраназальні деконгестанти. На 2-му і 3-му ступенях (при перебігу хвороби середньої тяжкості або тяжкому) також використовую-

ються неседативні АГП, інтраназальні деконгестанти і додатково призначаються в середніх або високих дозах топічні ГКС. Загострення АР потребує посилення протиалергічної терапії (парентеральні форми АГП, високі дози топічних ГКС, системні ГКС, деконгестанти).

В останні роки експерти провідних світових медичних організацій (International Primary Care Respiratory Group, British Society for Allergy and Clinical Immunology, American Academy of Allergy Asthma and Immunology) пропонують практикуючим лікарям використання лише тих заходів та підходів, які мають доведену ефективність і безпечність. Їх призначення також мають враховувати ступінь тяжкості клінічного перебігу АР. Так, при легкому і середньотяжкому перебігу АР ІГКС є першою лінією терапії, а при тяжкому ступені АР вони стають другою лінією терапії (рівень доказовості А). АГП II покоління рідше спричинюють седацію та іншу побічну дію, ніж препарати I покоління (рівень доказовості А). Як засоби першої або другої лінії терапії можуть бути використані інтраназальні АГП, але вони поступаються за ефективністю ІГКС (рівень доказовості А). Інтраназальний кромолін безпечний при АР, але не має використовуватися як засіб першої лінії, оскільки значно менше впливає на симптоми АР, ніж ІГКС (рівень доказовості С).

Симптоми хронічної закладеності носа та ринореї можуть бути зменшені та усунені за допомогою назальних сольових іригацій в якості моно- або комбінованої терапії (рівень доказовості В). Елімінаційні заходи при ЦАР з гіперчутливістю до побутових алергенів не продемонстрували високої ефективності (рівень доказовості А). Виключення з харчового раціону дітей високоалергенних продуктів та використання у житлових приміщеннях систем фільтрації повітря не продемонструвало переконливих доказів щодо профілактики розвитку АР в дитячому віці (рівень доказовості В).

Оперативне лікування хворих на АР може використовуватися лише як додатковий метод і лише за показаннями у частини хворих. Воно проводиться при неможливості досягнення ремісії захворювання і відновлення носового дихання консервативними методами, у разі незворотньої гіпертрофії носових раковин, наявності аномалій внутрішньоносової порожнини, патології навколоносових пазух (кісти, хронічний гнійний процес тощо), які неможливо усунути іншими методами лікування.

Таким чином, стандарти діагностики та лікування хворих на АР базуються на використанні сучасних діагностичних методів, елімінаційних заходів, проведенні АСІТ, фармакотерапії, обсяг проведення якої залежить від тяжкості захворювання.

і

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ

Флікс ^{Flix}

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фууроату 50 мкг



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- **гострого та загострення хронічного риносинуситу**
- **алергічного риніту з 2-х років**

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- **сезонного алергічного риніту**

Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1

Показання: лікування симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту у дорослих і дітей віком від 2 років; профілактичне лікування сезонного алергічного риніту середнього та важкого перебігу у дорослих і дітей віком від 12 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі пацієнтів 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 нюхових відчуттів, у пацієнтів віком від 18 років. **Протипоказання:** відома гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невилікуваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. **Спосіб застосування та дози:** тривалість курсу лікування визначає лікар. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. **Застосування для лікування і профілактики сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 12 років.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впорскування в кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Препарат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 годин після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярне застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту. Для дітей віком 2–11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування (50 мкг) у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Лікування пацієнтів з відомим сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2–4 тижнів до сезону цвітіння. **Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти шляхом застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до 4 впорскувань у кожну ніздрю 2 рази на день (загальна добова доза – 800 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. **Гострий риносинусит.** Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). **Назальні поліпи.** Для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі для пацієнтів літнього віку) рекомендована доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожну ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впорскувань у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). **Побічні реакції:** під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться у інструкції до застосування.

Інформація про рецептурний лікарський засіб Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1.

Р.п. № UA/13463/01/01 від 19.05.2014.

Представник: Представництво "Дельта Медікал Промоушн АГ" (Швейцарія) в Україні.

Україна, 08132, м.Вишневе, вул. Чорновола, 43, тел.: +380(44)585-00-41.