

# АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ: ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗГІДНО СУЧАСНИХ ГАЙДЛАЙНІВ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

## ALLERGIC RHINITIS: PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT ACCORDING TO MODERN GUIDELINES. ANALYTICAL REVIEW

**Василь Попович (Vasyl Popovych)**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії №1 ВПНЗ «Львівський медичний університет», експерт МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», Україна

\*Corresponding author: Vasyl Popovych (e-mail: [popovychvasyl@gmail.com](mailto:popovychvasyl@gmail.com))

**Анотація.** Зміна клімату та весняно-літньо-осінній період цвітіння трав, бур'янів, кущів та дерев, які найсильніше сприяють поширенню алергічних реакцій, зазвичай спричиняють пилок (амброзія, береза, верба, кульбаба, ліщина, тимофіївка, пух тополі, гречиця, злакові рослини, цвітіння липи та інш.) що легко переноситься повітрям, спричиняючи різноманітні неприємні симптоми у людей із гіперчутливістю, внаслідок чого вони страждають на алергічний риніт. Алергічний риніт це захворювання, що характеризується запаленням слизової оболонки носа, яке призводить до нападів чхання, ринореї та закладеності носа, і часто супроводжується свербінням очей, носа та піднебіння. Також поширеними симптомами є постназальне затікання, кашель, дратівливість і втома. Це одне з найпоширеніших алергічних захворювань, яке щороку вражає біля 40% громадян України (1,8 млн. громадян страждає на алергічний риніт), однак правильна профілактика та лікування допоможуть не лише мінімізувати симптоми і покращити самопочуття, а й допомогти уникнути ускладнень, як-от хронічний синусит або навіть астма. Разом з тим, алергічний риніт є захворюванням, яке істотно знижує якість, безпечність і тривалість життя пацієнта та працездатність громадян. Патогенетична терапія алергічного риніту передбачає вплив на ключові ланки запальної реакції ранньої та пізньої фази захворювання. Перед початком фармакологічної терапії всім пацієнтам слід рекомендувати виключення контакту з алергеном. Відповідно до сучасних рекомендацій, препаратами першої лінії є системні антигістамінні ліки другого покоління або ІНГ/ІНК. При неефективності монотерапії може призначатися комбінована фармакотерапія (рівень доказовості А). «Золотим стандартом» комбінованої фармакотерапії є поєднання ІНГ/ІНК, проте специфічні комбінації (ІНК та системні антигістамінні лікарські засоби, системні антигістамінні препарати та деконгестанти) можуть передбачатися різними

рекомендаціями для специфічної терапії певного виду алергічний риніт (сезонний або цілорічний алергічний риніт). АЛР є ліками другої лінії за відсутності ефекту від терапії антигістамінними препаратами / ІНК, але вони потенційно можуть бути засобом вибору при лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та супутніми захворюваннями (астма тощо). Інші категорії лікарських засобів, які застосовуються при лікуванні алергічного риніту (антиконгестанти, кромони, антихолінергічні препарати), можуть застосовуватися як додаткова терапія за наявності специфічних показань (наприклад, для зниження резистентності носових шляхів, вираженості носової секреції або закладеності носа). Застосування кортикостероїдів системної дії рекомендується лише окремими клінічними протоколами як допоміжний засіб при тяжкому перебігу захворювання та вираженій закладеності носа. Немає рекомендацій на користь ефективності методів альтернативної медицини в лікуванні алергічного риніту, за винятком акупунктури (рівень доказовості D). За відсутності адекватної відповіді на лікування пацієнтам показана СІТ, проведення якої потребує оцінки ризиків та очікуваних ефектів у ретельно відібраної групи пацієнтів. Хірургічне лікування застосовується в окремих випадках, за відсутності відповіді на консервативну терапію, завдяки зменшенню ефективності такого лікування через анатомічні особливості будови носової порожнини пацієнта (рівень доказовості В-С). Потребує на подальші дослідження фармакоекономічні розрахунки на введення у клініко-фармакологічну практику нових, сучасних лікарських засобів під час амбулаторного лікування алергічного риніту або їх використання і профілактичних цілях.

**Ключові слова:** алергічний риніт, діагностика, лікування, лікарські засоби, фармакотерапія, фармакоекономіка.

**Abstract.** Climate change and the spring-summer-autumn flowering period of grasses, weeds, shrubs and trees that most strongly contribute to the spread

of allergic reactions usually cause pollen (ragweed, birch, willow, dandelion, hazel, timothy, poplar fluff, ragweed, cereals, linden blossoms, etc.) that is easily carried by the air, causing a variety of unpleasant symptoms in people with hypersensitivity, as a result of which they suffer from allergic rhinitis. Allergic rhinitis is a disease characterized by inflammation of the nasal mucosa, which leads to attacks of sneezing, rhinorrhea and nasal congestion, and is often accompanied by itching of the eyes, nose and palate. Postnasal drip, cough, irritability and fatigue are also common symptoms. This is one of the most common allergic diseases, which affects about 40% of Ukrainian citizens every year (1.8 million citizens suffer from allergic rhinitis), however, proper prevention and treatment will help not only minimize symptoms and improve well-being, but also help avoid complications, such as chronic sinusitis or even asthma. At the same time, allergic rhinitis is a disease that significantly reduces the quality, safety and duration of life of the patient and the working capacity of citizens. Pathogenetic therapy of allergic rhinitis involves influencing the key links of the inflammatory reaction of the early and late phases of the disease. Before starting pharmacological therapy, all patients should be recommended to exclude contact with the allergen. According to current recommendations, first-line drugs are second-generation systemic antihistamines or ING/INC. If monotherapy is ineffective, combination pharmacotherapy may be prescribed (evidence level A). The “gold standard” of combined pharmacotherapy is the combination of ING/INC, but specific combinations (INC and systemic antihistamines, systemic antihistamines and decongestants) may be prescribed by different recommendations for the specific therapy of a

certain type of allergic rhinitis (seasonal or perennial allergic rhinitis). ALRs are second-line drugs in the absence of effect from antihistamine/INC therapy, but they can potentially be a means of choice in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant diseases (asthma, etc.). Other categories of drugs used in the treatment of allergic rhinitis (anticongestants, cromones, anticholinergics) can be used as additional therapy in the presence of specific indications (for example, to reduce nasal airway resistance, severity of nasal secretion or nasal congestion). The use of systemic corticosteroids is recommended only by individual clinical protocols as an adjunct in severe disease and severe nasal congestion. There are no recommendations in favor of the effectiveness of alternative medicine methods in the treatment of allergic rhinitis, with the exception of acupuncture (evidence level D). In the absence of an adequate response to treatment, patients are shown SIT, the implementation of which requires an assessment of the risks and expected effects in a carefully selected group of patients. Surgical treatment is used in some cases, in the absence of a response to conservative therapy, due to a decrease in the effectiveness of such treatment due to the anatomical features of the structure of the patient's nasal cavity (evidence level B-C). Pharmacoeconomic calculations for the introduction of new, modern drugs into clinical and pharmacological practice during outpatient treatment of allergic rhinitis or their use for prophylactic purposes are required for further research.

**Keywords:** allergic rhinitis, diagnostics, treatment, drugs, pharmacotherapy, pharmacoeconomics.

**Вступ.** Алергічний риніт характеризується запаленням слизової оболонки носа, що призводить до нападів чхання, ринореї та закладеності носа, і часто супроводжується свербінням очей, носа та піднебіння. Також поширеними симптомами є постназальне затікання, кашель, дратівливість і втома [1,2]. Це одне з найпоширеніших алергічних захворювань, яке щороку вражає біля 40% громадян України, однак правильна профілактика та лікування допоможуть не лише мінімізувати симптоми і покращити самопочуття, а й допомогти уникнути ускладнень, як-от хронічний синусит або навіть астма. Зміна клімату та весняно-літньо-осінній період цвітіння трав, бур'янів, кущів та дерев, які найсильніше сприяють поширенню алергічних реакцій, зазвичай спричиняють пилок (амброзія, береза, верба, кульбаба, ліщина, тимофіївка, пух тополі, грестиця, злакові рослини, цвітіння липи та інш.) що легко переноситься повітрям, спричиняючи різноманітні неприємні симптоми в людей із гіперчутливістю. До факторів ризику щодо розвитку алергічного риніту (АР) у людини належать наступні фактори, а саме [41]:

- ✓ атопія (генетична схильність до розвитку алергічних захворювань) в особистому чи сімейному анамнезі;
- ✓ вживання напоїв із консервантами / барвниками;

- ✓ вплив алергенів у приміщенні, як-от пилові кліщі та цвіль;
- ✓ вплив куріння матері на дитину впродовж 1-го року життя;
- ✓ життя поблизу бур'янистої місцевості, заводу, кар'єру, сміттєзвалища, що забруднює повітря, або шахти;
- ✓ інтенсивний рух автомобілів біля помешкання;
- ✓ наявність алергеноспецифічного імуноглобуліну E (IgE);
- ✓ народження в сезон пилку;
- ✓ статус первістка;
- ✓ раннє застосування антибіотиків;
- ✓ часті інфекції дихальних шляхів або тривалі інфекції;
- ✓ тонзилектомія;
- ✓ чоловіча стать;
- ✓ IgE-сироватки >100 МО/мл до 6 років.

На жаль, кількість таких пацієнтів постійно збільшується, а діагноз алергічний риніт є одним з найпоширеніших діагнозів, які зустрічаються в практиці амбулаторної медицини. І вже сьогодні в кожній країні світу, є пацієнти з алергічним ринітом, так в США ця цифра становить 20-40 млн. пацієнтів та постійно збільшується, в Індії досягла 280 млн. пацієнтів, а в Україні біля 1,8 млн. громадян страждає на алергічний риніт [42]. Тому своєчасний діагноз, призначення якісних, ефективних і безпечних лікарських засобів сприяє безпечності, якості і тривалості життя та ефективної працездатності кожного пацієнта і громадянина.

**Мета.** Метою статті є вивчення принципи діагностики та лікування алергічний риніт згідно сучасних гайдлайнів.

**Матеріали та методи дослідження.** Основними джерелами інформації стали сучасні наукові публікації, робота професорсько-викладацького складу кафедри на базі закладів охорони здоров'я та в якості експерта МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія».

Методи дослідження включали: анкетування, документальний, графічний, систематизації, узагальнення та табличний методи, а також оцінки ефективності фармакологічної дії лікарських засобів.

Дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт ВПНЗ «Львівський медичний університет» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2021-2026).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Завдяки дослідженням кафедри був створений новітній метод діагностики та лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом. Разом з тим, що кількість хворих на АР щороку збільшується, актуальним є подальше вивчення його патофізіології за для розуміння імунних механізмів, а це сприятиме удосконалени клінічних підходів до використання у фармакотерапії нових лікарських засобів.

### **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ**

Основні моменти патофізіології алергічного риніту створюють можливість для глибокого розуміння імунних механізмів, що забезпечує ефективну терапію цього захворювання.

При контакті з алергеном особи з атопією реагують продукцією алерген-специфічного імуноглобуліну E (allergen-specific immunoglobulin-sIgE). IgE зв'язується з рецепторами на опасистих клітинах слизової оболонки дихальних шляхів і з базофілами в периферичній крові. Коли той самий алерген згодом вдихається, IgE з'єднуються на поверхні клітини з алергеном, що призводить до активації клітини. Опасисті клітини в тканинах носа вивільняють попередньо сформовані хімічні медіатори, які спричиняють симптоми алергічного риніту, які поділяють на дві фази [3]:

**Перша фаза** алергічної реакції характеризується негайною IgE-опосередкованою відповіддю опасистих клітин;

**Друга, пізня фаза**, – постійним алергічним запаленням та відповіддю, до якої залучаються еозинофіли, базофіли, Т-клітини, що експресують Th2-цитокіни, включаючи інтерлейкін-4, фактор росту еозинофілів, фактор «перемикання» для синтезу IgE та IL-5 [4].

Величезну роль в особливостях IgE-опосередкованої імунної відповіді відіграє генетика хворого. Ранні та негайні фази відповіді виникають безпосередньо після мінімального контакту з алергеном і тривають близько 2-3 годин. Рання фаза супроводжується дегрануляцією опасистих клітин. У сенсibilізованих пацієнтів у слизовій носа є велика кількість опасистих клітин, які легко активуються при повторному впливі алергенів [5]. Вважається, що рання алергічна реакція (проявляється чханням і рідкими виділеннями з носа) настає внаслідок продукування як IgE, так і еозинофільного катіонного білка (ЕСР). Цікаво, що підвищення рівня IgE та ЕСР у виділеннях з носа з'являється іноді навіть за кілька днів до очікуваного контакту з алергеном, і навіть за 1-2 тижні до сезону цвітіння та значного збільшення концентрації пилку у повітрі. Рівень ЕСР збільшується вже при концентрації пилових алергенів 25 частинок на 1 м<sup>3</sup>, коли симптоми захворювання у пацієнта ще незначні, а при супутній астмі значення ЕСР ще збільшуються [6]. Ознаки мінімального персистуючого запалення спостерігаються у таких пацієнтів ще до появи симптомів хвороби.

Пізня фаза імунної відповіді завжди продовжує ранню фазу. Пізня фаза формується через 4-6 годин після антигенної стимуляції. Пізня фаза відповіді характеризується збільшенням тих же симптомів, що й у ранній фазі (виділення з носа і нежить), проте головним її симптомом є стійка закладеність носа, яка триває 18-24 години. Пізня фаза відповіді має переважно запальний характер і характеризується інтенсивною міграцією імунних клітин в осередок запалення. Різні медіатори, що вивільняються цими клітинами, призводять до персистенції симптомів і повного розвитку пізньої фази.

Так, гістамін, який є одним із головних медіаторів при АР, стимулює чутливі нервові закінчення V (трійчастого) нерва та спричиняє чхання, а також збільшує секрецію слизу через стимулювання відповідних залоз. Інші медіатори, лейкотрієни та простагландини, впливаючи на кровоносні судини, спричиняють закладеність носа [7]. Опасисті клітини відіграють центральну роль в імунному механізмі алергічного риніту [8,9]. Базофіли, як і опасисті клітини, також мають ключове значення при розвитку алергічного запалення. Вони присутні в назальному секреті у пацієнтів з АР, причому їхній рівень корелює з тяжкістю захворювання [8]. Еозинофіли відіграють важливу роль при АР, оскільки місцева еозинофілія та активація цих клітин є характерною рисою алергічного запалення [10]. Вважається, що Т-лімфоцити відіграють вирішальну роль в етіопатогенезі алергічних захворювань, регулюючи та координуючи імунні реакції. Лімфоцити типу Th1 залучені до гіперчутливої реакції уповільненого типу, тоді як лімфоцити Th2-типу переважно беруть участь у розвитку IgE-опосередкованого алергічного запалення [11]. Запалення слизової оболонки носа при алергічному риніті супроводжується тканинною інфільтрацією Т-лімфоцитів як в епітелії, так і в підслизовому шарі [11]. При алергічних захворюваннях активація та експансія антиген-специфічних CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-клітин (Tregs) за допомогою фармакологічних засобів (стероїдів у низьких дозах та вітаміну D3) сприяє розвитку антиген-специфічної толерантності [12].

В розвитку пізньої фази алергічного запалення одну із провідних ролей займають лейкотрієни. Усі лейкотрієни синтезуються з арахідонової кислоти (АК) за участю фосфоліпази, зокрема фосфоліпази А2. Активування клітин та синтезування лейкотрієнів – це імунологічний процес, у якому важливу роль відіграють медіатори. Однак неспецифічні чинники (фізична активність, зміни температури, тиск) також відіграють не менш важливу роль. Метаболізм АК відбувається різними шляхами, основними з яких є шляхи ліпооксигенази та циклооксигенази [13,14].

Багато років вважалося, що епітеліальні клітини виконують лише бар'єрну функцію, беручи участь у процесах секреції слизу та очищення слизової оболонки. Однак останні дослідження продемонстрували, що вони мають широкий спектр імуномодуючих властивостей, посилюючи таким чином алергічне запалення [8]. Чхання та рідкі виділення з носа повністю усуваються блокуванням H1-гістамінових рецепторів. Однак утруднення

носового дихання (носова блокада) лише частково реагує на типові антигістамінні препарати. Блокатори H2-гістамінових рецепторів можуть зменшувати прояви блокади носа, але при цьому вони не мають синергізму з класичними антигістамінними препаратами. Це яскраво ілюструє те, що дія як H1-, так і H2-блокаторів належить до одного патологічного процесу і що носова блокада усувається тільки шляхом блокування як H1-, так і H2-рецепторів, а також вказує на те, що вона може бути наслідком стимуляції H3- і H4-рецепторів [6]. Структурні клітини (клітини епітелію), резидентні (опасисті) клітини та клітини, які спричиняють інфільтративно-запальні зміни (еозинофіли, базофіли та Т-клітини) відіграють провідну роль у патогенезі персистуючого алергічного запалення [15]. Опасисті клітини сприяють підтриманню персистуючого алергічного запалення.

Пацієнти з АР, порівняно зі здоровою популяцією, виявляють збільшену симптоматичну чутливість до зовнішніх подразників, зокрема тютюнового диму. «Візитною картою» АР є гіперчутливість як до специфічних алергенів, як і до неспецифічних стимулів (наприклад, сильних запахів) – «праймінг». Фактор росту нервів (ФРН), гіперекспресія якого спостерігається при алергічному риніті, тісно пов'язаний із розвитком гіперреактивності, що також асоціюється з розвитком алергічного запалення, яке об'єднує АР та астму. Опасисті клітини експресують і секретують ФРН, а решта клітин у пізній фазі запального процесу також сприяють вивільненню його в дихальних шляхах, що підтверджується збільшенням рівня ФРН у мокротинні, отриманому за допомогою бронхолаважу через 18 годин після провокаційної проби алергеном у пацієнтів з астмою [16].

Існують докази на користь існування мінімального персистуючого запалення навіть при ремісії АР та астми, що зумовлює необхідність тривалого протизапального лікування таких пацієнтів [17].

### ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

Оцінювання риніту за тяжкістю, частотою та впливом навколишнього середовища допомагає клініцисту розробити найадекватнішу стратегію лікування для конкретного пацієнта [1, 2, 43].

**Легкий** ступінь тяжкості риніту діагностують, коли його симптоми не впливають на якість життя (повсякденну активність, успішність на роботі або в школі, дозвілля та сон). **Помірний / тяжкий** риніт діагностують, коли його симптоми непокоять пацієнта або негативно впливають на названі вище параметри якості життя.

Ступінь тяжкості перебігу риніту поділяється на **легкий, помірний та тяжкий**, але оскільки цей поділ не означає чіткої зміни терапії, найприйнятнішим є подвійний поділ, який також застосовується у більшості клінічних досліджень.

За частотою симптомів АР поділяють на **інтермітуючий** (< 4 днів на тиждень або < 4 тижні безперервно на рік) і **персистуючий** (≥ 4 днів на тиждень та ≥ 4 тижні безперервно на рік). Це визначення має деякі обмеження. Наприклад, пацієнт, у якого симптоми проявляються три дні на тиждень протягом усього року, буде класифікований як «інтермітуючий», хоча він може бути більше схожим на «персистуючого» пацієнта.

Наведені вище визначення тяжкості та частоти можуть бути застосовані до АР, НАР (неалергічного риніту) або змішаного риніту (за наявності алергічних та неалергічних компонентів, які роблять свій внесок у симптоми риніту).

Окрім того, АР також класифікують за часом впливу алергену з навколишнього середовища: **сезонний (САР), цілорічний (ЦАР) або внаслідок епізодичного впливу алергену**, який зазвичай не зустрічається в оточенні пацієнта, наприклад, при відвідуванні будинку, де живуть домашні тварини. Таким чином, АР, спричинений тваринами, може бути цілорічним при постійному впливі або виникати лише при епізодичному впливі.

У пацієнта можуть спостерігатися як САР, так і ЦАР, САР або ЦАР з НАР, періодичні симптоми разом з ЦАР або постійні симптоми разом з САР. Потрібно враховувати, що різниця між САР і ЦАР має обмеження. У різних кліматичних регіонах один і той же аероалерген може бути як сезонним, так і цілорічним [18].

Якщо пацієнт страждає на САР та при цьому відомі пилкові алергени, з типовою регіональною сезонністю, то ефективна стратегія лікування включає призначення медикаментів одночасно з (або напередодні) такого сезонного впливу. Проте слід пам'ятати, що запалення слизової оболонки носа і, отже, необхідність лікування можуть зберігатися протягом кількох тижнів після закінчення сезону пилкування. Більшість пацієнтів полісенсibilізовані як до пилових, так і до цілорічних алергенів. Серед пацієнтів з інтермітуючим АР виявлено більше половини (55%) з сезонними симптомами та менше половини (45%) з цілорічними симптомами. Це обумовлює незалежність класифікації САР-ЦАР від інтермітуючої-персистуючої класифікації.

**Сезонний алергічний риніт** часто діагностується лише за анамнезом, оскільки він повторюється щороку. Сезонний алергічний риніт, спричинений пилом дерев і трав, зазвичай виникає навесні та влітку, а симптоми, зумовлені впливом пилку амброзії, виникають восени, хоча існують регіональні варіації.

Деякі випадки **епізодичного алергічного риніту** можна діагностувати лише за допомогою анамнезу, якщо існує очевидний зв'язок між впливом і появою симптомів. Наприклад, епізодичний контакт із тваринами в анамнезі або високий рівень домашнього пилу, що призводить до гострих алергічних симптомів, може бути легко діагностований як епізодичний алергічний риніт.

Для порівняння, алергени-збудники **багаторічного / персистуючого алергічного риніту** можуть бути неочевидними з клінічного анамнезу. Багаторічний алергічний риніт зазвичай відображає алергію на кімнатні алергени, такі як пилові кліщі, таргани або лупа тварин, хоча й пилок може спричиняти багаторічний риніт у тропічному або субтропічному кліматі. Шкірне тестування негайної гіперчутливості (шкірні проби) є швидким та економічно ефективним способом виявлення наявності алергії.

**Локальний АР.** При локальному алергічному риніті (ЛАР), так званій ентопії, клінічний анамнез включає низку цілорічних та/або сезонних симптомів, які виникають після контакту з алергеном із негативними шкірними прик-тестами (і, при використанні, внутрішньошкірними тестами) та відсутністю сироваткових специфічних IgE (sIgE) антитіл, але спостерігається позитивний назальний провокаційний тест на алергени (НАРТ) та на аероалергени [2].

Встановлення діагнозу може бути складним, враховуючи нинішню низьку чутливість тестів для визначення місцевого sIgE та необхідність проведення процедури НАРТ в офісі.

Важливо відмітити, що ЛАР поширеніший серед жінок. Його асоціація із сімейним анамнезом atopії така ж або більша, ніж при АР, та має середній вік початку 21 рік. Проте у 36% випадків ЛАР може розпочатися у дитинстві. Локальний професійний риніт, діагностований за допомогою назальних провокаційних досліджень, слід підозрювати у робітників із переконливим анамнезом, але з негативними імунологічними тестами.

Симптоми, про які найчастіше повідомляють пацієнти з ЛАР, – водяниста ринорея, чхання та свербіння, а пацієнти з НАР скаржаться на застійні явища та слизову ринорею.

Більшість пацієнтів з ЛАР найчастіше моносенсibilізовані до пилових кліщів. При цьому до 37% – полісенсibilізовані до сезонних та/або багаторічних алергенів. Пацієнти з ЛАР значно рідше сенсibilізовані до лупи тварин, порівняно з хворими на АР.

У більшості дорослих пацієнтів з ЛАР спостерігаються помірні / тяжкі, стійкі та багаторічні симптоми з частим супутнім кон'юнктивітом (50-65%) та астмою (18-47%). Тяжкість ЛАР і пов'язаних із ним хвороб збільшується зі збільшенням тривалості захворювання.

Основа поточного лікування ЛАР полягає в уникненні контакту з алергеном та проведенні фармакотерапії. У разі точної ідентифікації специфічного тригерного алергену, підшкірна алергічна імунотерапія (SCIT) або сублінгвальна імунотерапія (SLIT) є раціональним варіантом лікування. SCIT успішно використовувалася для лікування ЛАР, спричиненого пиловими кліщами, травою та березою.

Відсутність лікування у пацієнтів з ЛАР призводить до прогресуючого погіршення симптомів риніту, посилення розвитку астми, зниження якості життя та втрати толерантності до алергенів. І ця негативна динаміка збільшується упродовж 10 років.

### Основні симптоми у хворих на АР [19].

**Алергічний риніт проявляється** пароксизмами чхання, ринореєю, закладеністю носа та свербінням у носі. Постназальне затікання, кашель, дратівливість і в тому також є поширеними симптомами. Деякі пацієнти відчувають свербіння піднебіння і внутрішнього вуха. Хворі з супутнім алергічним кон'юнктивітом повідомляють про двобічне свербіння, слюзотечу та/або печіння в очах. Маленькі діти зазвичай не в змозі самотійно висякати носа, тому можуть постійно сопіти, шморгати носом, кашляти і прочищати горло. Сильна закладеність носа може призвести до хропіння та обструктивного апное уві сні. Дехто чухає язиком піднебіння, яке свербить, створюючи звук клацання (піднебінне клацання).

**Симптоми ранньої фази:** виділення з носа (ринорея), утруднення носового дихання, чхання, свербіння у порожнині носа.

**Симптоми пізньої фази (4-24 год.):** запалення, помірна ринорея, обструкція носа з утрудненням дихання, закладеність вух.

Клінічні особливості основних форм АР приведено у табл. 1.

**Таблиця 1.** Клінічні особливості основних форм АР.

|                               | Персистуючий (цілорічний) АР     | Інтермітуючий (сезонний) АР |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 1. Виділення з носа (ринорея) | Слизисті                         | Водянисті, рясні            |
| 2. Чхання                     | Постійне                         | Нападами                    |
| 3. Закладеність носа          | Домінуюча ознака, особливо вночі | Періодично                  |
| 4. Зниження нюху              | Досить часто                     | Рідко                       |
| 5. Кон'юнктивіт               | Рідко                            | Зазвичай спостерігається    |
| 6. Супутній хронічний РС      | Часто                            | Не характерний              |
| 7. Вірогідність розвитку БА   | 30-60%                           | 10-40%                      |

**Дані фізикального обстеження при АР:** набряк та гіперемія кон'юнктиви, набряк повік, темні кола під очима, поперечна складка носа, набряк носових раковин.

Характеристика варіантів перебігу АР приведена у табл. 2

**Таблиця 2.** Характеристика варіантів перебігу АР.

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Легкий</b>          | Відсутність впливу хвороби на загальний стан, працездатність чи відпочинок. Застосування лікарських засобів – епізодичне                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Середньо-тяжкий</b> | Симптоматика ліквідується або мінімізовується, якість життя нормалізується при адекватному лікуванні                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Тяжкий</b>          | Застосування лікарських засобів не ліквідує клінічні прояви (або незначно впливає) та не нормалізує якість життя хворих                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ускладнені</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Полісенсibiliзація (коли виникає гіперчутливість до алергенів різного походження)</li><li>• Неспецифічна гіперреактивність</li><li>• Синусит, поліпоз носа</li><li>• Гострий та хронічний середній отит</li></ul> Можлива трансформація АР у бронхіальну астму або одночасне існування обох захворювань |

Прояви АР приведено у табл. 3.

**Таблиця 3.** Прояви АР.

|                   |                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Вуха</b>       | Ретракція та порушення гнучкості барабанної перетинки                                                                                                                   |
| <b>Ротоглотка</b> | Гіперплазія лімфоїдної тканини на задній стінці глотки (гіперплазія бокових валиків), гіпертрофія мигдаликів, порушення прикусу та високе готичне піднебіння            |
| <b>Очі</b>        | Ін'єкція та набряк кон'юнктиви повік із надлишковою сльозотечею, складки Денні – Моргана і темні кола під очима, які пов'язують із вазодилатацією або закладеністю носа |

### **Діагноз**

Діагноз ґрунтується на клінічних даних, анамнезі, а також на позитивній реакції при проведенні внутрішньошкірної проби (прик-тест) або виявленні антитіл sIgE до алергенів у сироватці крові.

### **Діагностичні критерії:**

1. Наявність характерних симптомів (пароксизмів чхання, ринореї, закладеності носа, носового свербіння, постназального затікання, кашлю, дратівливості та втоми).
2. Клінічний анамнез (наявність чинників ризику).
3. Висновки лабораторного та інструментального обстеження.

### **Питання, які можна поставити пацієнтам (або їхнім батькам):**

*Чи відзначали ви раніше подібні симптоми?*

*Чи мають члени вашої родини (батьки, брати, сестри, дідусі, бабусі) схожі прояви?*

*Чи змінюються симптоми алергії, коли ви змінюєте місце перебування (наприклад, їдете у відпустку)?*

*Чи існує специфічний тригер, який завжди зумовлює симптоми алергії (наприклад, при контакті з котом посилюється нежить, з'являється чхання, сльозотеча, свербіння)?*

Деякі форми алергічного риніту можна легко діагностувати лише за допомогою анамнезу, тоді як інші можуть вимагати додаткового обстеження для встановлення точного діагнозу.

Лабораторні дослідження при АР приведено у табл. 4.

**Таблиця 4.** Лабораторні дослідження при АР.

|                                                                                    |                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Специфічний IgE (на пилок, цвіль, домашні тварини, таргани, кліщі домашнього пилу) | Підвищені рівні вказують на сенсibilізацію і, як правило, корелюють із симптомами                                                                            |
| Загальний IgE                                                                      | Може бути підвищеним, але неспецифічним для алергічного риніту                                                                                               |
| Еозинофілія у мазку з носа                                                         | Назальна еозинофілія відзначається при алергічному риніті, а також при поліпах носа, алергічному грибовому риносинуситі, NARES, місцевому алергічному риніті |
| Еозинофілія периферичної крові                                                     | Може виявлятися, але це неспецифічний показник для алергічного риніту                                                                                        |

Наявність специфічного IgE можна виявити або *in vivo* (шкірні проби, провокаційні проби), або *in vitro* шляхом виявлення алергенспецифічного IgE в сироватці крові чи секретах дихальних шляхів. Наявність тільки специфічного IgE (сенсibilізація) не обов'язково означає

його причинний зв'язок із симптомами пацієнта (IgE-опосередковане алергічне захворювання). У багатьох людей спостерігається сенсibiliзація, але без клінічних проявів алергії.

Більша поширеність позитивних результатів шкірних прик-тестів або результатів алерготестування сироватки крові, ніж реальна частота алергічного риніту, призводить до хибнопозитивних результатів при низькій імовірності самого захворювання.

Майже для двох третин усіх типів алергічних захворювань і для 90% респіраторних алергій встановлення діагнозу ґрунтується на шкірних пробах у якості першої опції.

### **Загальний IgE**

Показаннями для визначення загального IgE може бути підозра на atopічні захворювання, допоміжна оцінка конкретних концентрацій IgE та вибір правильного дозування анти-IgE препаратів (омалізумаб та ін.).

Рівень загального IgE може підвищуватися з різних причин, не обов'язково пов'язаних з atopією, зокрема при курінні та наявності аутоімунних, неопластичних або паразитарних захворювань.

У деяких пацієнтів може спостерігатися локальна імунна відповідь IgE без системного підвищення рівня IgE.

**Тестування на IgE в сироватці крові** може бути використане як розумна альтернатива для шкірного прик-тестування в ситуаціях, коли пацієнти не можуть його пройти через наявність протипоказань (наприклад, важкий дерматологічний стан у місці проведення прик-тестів, прийом антигістамінних препаратів).

### **Провокаційні проби**

Клінічний анамнез, який підкріплюється ін'єкційною шкірною пробою або вимірюванням рівня сироваткового IgE, ймовірно, залишиться золотим стандартом діагностики алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів. Проте очікується прогрес від молекулярної діагностики *in vitro*, яка може змінити цей тренд через покращення технології, що дозволяє швидше встановлення діагнозу для ширшої панелі алергенів.

Тести на укол / прокол або внутрішньошкірні тести є кращими методами для визначення IgE-опосередкованої гіперчутливості.

Внутрішньошкірні тести, як правило, застосовуються для визначення конкретних алергенів (наприклад, отрути перетинчастокрилих, пеніциліну, пилку рослин), але вони також можуть застосовуватися, якщо результати прик-тестів / проколів є негативними та існує сильна анамнестична ймовірність клінічної алергії на певні алергени.

**Чутливість шкірного прик-тесту становить 85%, а специфічність – 77%.** Низка досліджень підтвердили, що у разі негативних шкірних прик-тестів позитивні внутрішньошкірні тести на аероалергени часто вказують на хибнопозитивні результати та навряд чи виявляють наявність клінічно значущої чутливості.

У деяких випадках риніту, особливо при підозрі на локальний алергічний риніт, може бути корисним тест із назальним алергеном.

**Назальна провокаційна проба (НПП).** Основні рекомендації – проведення двобічного тестування зі стандартизованими алергенами за допомогою пристрою для розпилення, що дозволяє впорскувати 0,1 мл під час вдиху.

**Кон'юнктивальна провокаційна проба (КПП),** також відома як кон'юнктивальне алергологічне дослідження, є добре відомою діагностичною процедурою, яка застосовується для оцінювання ступеня алергічної реакції при ринокон'юнктивіті та оцінювання ефективності імунотерапії у дослідженнях із визначенням дози.

**Алерготестування *in vitro* (IgE).** Як правило, кореляція між яскраво вираженою позитивною відповіддю на шкірний тест і виявленням у сироватці крові специфічного IgE, а також між негативною відповіддю на шкірний тест та відсутністю у сироватці крові специфічного IgE дуже хороша. Як і у разі шкірних проб, наявність або відсутність специфічного IgE у сироватці крові не може автоматично свідчити про наявність клінічно значущої алергії.

Алергенспецифічне IgE-тестування, яке ідентифікує антигени на молекулярній основі, вважається точнішим та інформативнішим, порівняно з тестами на основі алергенних екстрактів.

**Проведення шкірних проб особливо рекомендується пацієнтам, у яких:**

- Неможливо встановити діагноз на основі анамнезу та фізикального обстеження.
- Симптоми погано контролюються, зокрема є персистуючі назальні симптоми та/або неадекватна клінічна відповідь на назальні кортикостероїди.
- Спостерігається супутня персистуюча астма та/або рецидивуючий синусит / отит.
- Існує висока передтестова ймовірність алергічного риніту та негативні результати тесту *in vitro* на підозрювані алергени збудників, оскільки чутливість шкірних проб зазвичай перевищує чутливість тестування *in vitro*.
- Є виражене бажання уникнути алергену, а не приймати ліки для контролювання симптомів.

**Тест активації базофілів (ТАБ)**

Перевагами цього методу є те, що пацієнта не потрібно піддавати впливу алергену, одночасно можна тестувати кілька окремих молекул алергену і для проведення одного тесту потрібно лише 75-100 мкл крові.

Немає достатніх доказів для рутинного використання інших тестувань. Візуалізація зазвичай не здійснюється при діагностуванні алергічного риніту, якщо немає підозри на супутнє захворювання, таке як хронічний риносинусит, або в анамнезі немає травми обличчя чи ознак, які вказують на анатомічні аномалії (однобічні застійні явища або обструкцію).

**Цитологію носа** іноді призначають, щоб відрізнити риніт, спричинений алергією, від риніту, спричиненого інфекцією, хоча вона відносно неспецифічна та нечутлива. Фарбування секрету з носа за Райтом, як правило, але не завжди, виявляє переважання еозинофілів при алергічному риніті. Наявність нейтрофілів свідчить про інфекційний процес.

**Назоцитограма та прямі інгаляційні провокації з алергеном** — це методи, обмежені дослідницькими установками.

**Методики вивчення якості життя**

**Контролювання АР.** Окрім оцінювання тяжкості та впливу на якість життя, важливою метою є оцінювання контролювання перебігу АР. Як було показано на прикладі астми, тяжкість АР можна виміряти у пацієнтів до лікування, тоді як заходи з контролювання перебігу захворювання є актуальнішими для оптимізації терапії у пацієнтів, які вже отримують лікування.

**Для оцінювання контролювання риніту використовують простий та надійний опитувальник із шести пунктів, з п'ятибальною шкалою Лайкерта.**

1. Чи часто у вас протягом останнього тижня була закладеність носа?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

2. Чи часто ви протягом останнього тижня чхали?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

3. Чи часто у вас протягом останнього тижня сльозилися очі?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

4. Наскільки протягом останнього тижня ваші носові або інші симптоми алергії заважали вам спати?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

5. Як часто протягом останнього тижня ви уникали будь-якої діяльності (наприклад, відвідування будинку з собакою чи котом, садівництво) через носові чи інші симптоми алергії?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

6. Наскільки добре протягом останнього тижня контролювалися ваші назальні або інші симптоми алергії?

| Ніколи | Рідко | Іноді | Часто | Дуже часто |
|--------|-------|-------|-------|------------|
|        |       |       |       |            |

Тест розроблений, щоб допомогти лікарям оцінити контролювання перебігу риніту. Також він допомагає пацієнтам зрозуміти, що таке контролювання перебігу риніту. Тест був розроблений та валідований на основі оцінювання назальних симптомів та загального стану. Граничний бал 21 визначений як хороший контроль з мінімальною важливою розбіжністю 3.

Форми для проведення тесту оцінювання контролювання риніту доступні для завантаження в інтернеті (наприклад, на <https://AllergyAsthmaNetwork.org>).

## ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

Основна мета лікування (**ARIA 2019, EPOS 2020**) [1, 2, 43] – досягнення і підтримання адекватного клінічного контролю над захворюванням.

Контроль визначається як перебіг хвороби, при якому у пацієнтів немає симптомів, або симптоми не є обтяжливими, при можливості, комбіновані із здоровою або майже здоровою слизовою оболонкою ЛОР-органів.

Розуміння основних патофізіологічних механізмів алергічного риніту є запорукою ефективності терапії. Усунення контакту з алергенами відіграє роль етіотропної терапії та рекомендується усім пацієнтам. Складний зв'язок зазначених механізмів зумовлює багатоступеневий алгоритм патогенетичної терапії АР, спрямованої на ключові ланки патогенезу запальної реакції на відповідній фазі імунної відповіді. На ранній стадії захворювання першою лінією терапії є лікарські засоби, які нівелюють ефект виділення надмірної кількості гістаміну та відповідні патологічні ефекти на органи-мішені. До них, насамперед, належать антигістамінні препарати, що зв'язують рецептори гістаміну на конкурентних засадах. На пізній стадії виникає необхідність у комплексних препаратах, які впливають на кілька патогенетичних ланок імунної відповіді, що активують алергічне запалення. Препаратами вибору є інтраназальні кортикостероїди. У разі відсутності клінічного ефекту від комбінованої терапії призначається терапія антагоністами лейкотрієнових рецепторів. Також розглядають низку інших додаткових лікарських засобів. Окреме місце у фармакотерапії займає специфічна імунотерапія. Хірургічне втручання показане лише певній категорії пацієнтів з АР, а основною метою такого лікування є відновлення нормального носового дихання.

### Загальні засади терапії АР

Терапія АР спрямована на ключові ланки патогенезу запальної реакції на відповідній фазі імунної відповіді.

### **Зменшення контакту з алергеном**

Виключення контакту з алергенами рекомендується усім пацієнтам [20-22]. Тяжкість перебігу АР залежить від концентрації алергену у повітрі, що вдихається, а елімінація алергенів не тільки покращує перебіг захворювання, але й зменшує необхідність призначення комбінованої терапії [21,22]. Заходи, які дозволяють значно зменшити ризик безпосереднього контакту з алергеном: тримати вікна закритими в сезон цвітіння рослин, підтримувати вологість у приміщенні на рівні менше 50% та використовувати спеціальну антиалергенну постільну білизну, а також фунгіциди проти домашніх комах. Прати одяг необхідно при температурі не менше 60 °С та уникати килимів і будь-яких килимових покриттів у спальні. Повна елімінація алергену (наприклад, видалення з будинку тварини, яка достовірно є джерелом алергенів) сприяє суттєвому зменшенню симптомів АР протягом 4-6 місяців, тому інформація про необхідність виключення контакту з алергеном та доступні заходи профілактики повинна надаватися пацієнту до початку лікування [20].

**Іригаційна терапія** сприяє очищенню слизової оболонки носової порожнини як механічним шляхом, так і за рахунок секретолітичного ефекту та стимулювання діяльності -миготливого епітелію. Це забезпечує елімінацію причинно-значимих алергенів, відновлення фізіологічного стану слизової оболонки, нормалізацію місцевого імунітету, очищення слизової оболонки перед застосуванням інших топічних препаратів з метою покращення їх аплікації. Іригаційна терапія зменшує тяжкість АР, як у дорослих, так і у дітей [23].

**Нижче наведено огляд різних груп лікарських засобів, які використовуються в алгоритмі фармакотерапії АР відповідно до міжнародних рекомендацій.**

#### **Антигістамінні препарати для системного застосування**

Абсолютно всі рекомендації – проти застосування антигістамінних ліків першого покоління (хлорфенірамін, дифенгідрамін, прометазин) через вираженість їхніх побічних (седативних та антихолінергічних) ефектів та дуже короткий період напіввиведення, хоча ефект щодо ослаблення закладеності носа слабше виражений у рекомендованих препаратів другого покоління (лоратадин, цетиризин, терфенадин) [22]. Зазначені лікарські засоби не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, їхній седативний ефект значно слабший (лоратадин, мізоластин) або практично відсутній (фексофенадин) [21]. Крім безпосереднього впливу на симптоматику АР через блокування викиду гістаміну опасистими клітинами, вони ефективні за наявності супутніх захворювань (алергічний кон'юнктивіт, кропив'янка), а деякі з них, за даними нечисленних досліджень, навіть пригнічують активність лейкотрієнів як специфічних медіаторів запалення [22]. Ймовірно, завдяки даній комбінації, незважаючи на те, що більшість сучасних досліджень демонструє, що постійне застосування ІНК є ефективнішим, ніж застосування антигістамінних препаратів другого покоління в період загострення захворювання [24], антигістамінні препарати другого покоління рекомендують застосовувати як першу лінію терапії АР. Слід також враховувати, що кінцевою точкою даних досліджень було полегшення закладеності носа, у той час як щодо інших симптомів АР (зниження свербіння, відчуття розпирання в носі, ринореї, а також симптомів з боку нижніх дихальних шляхів) дані препарати не поступаються за ефективністю ІНС (інтраназальним стероїдам), характеризуючись швидким початком фармакологічної дії. Крім того, застосування антигістамінних препаратів другого покоління для терапії АР асоціюється зі значним покращенням якості життя пацієнтів [25].

Тривале безперервне лікування антигістамінними препаратами повинно бути включене в глобальну стратегію лікування алергії. Пацієнти, які отримували постійне лікування цетиризином, досягали більш значущого симптоматичного покращення та контролю над запаленням (зменшення кількості інфільтруючих нейтрофілів та еозинофілів) порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за потреби. Загострення симптомів та вживання ліків було значно нижчим ( $P < 0,05$ ) у групі, яка приймала цетиризин, порівняно з плацебо. На фоні лікування відзначалося зменшення застосування інгаляційних кортикостероїдів, агоністів та антибіотиків. Щоденний прийом цетиризину протягом тривалого періоду (3 роки) зменшує

розвиток нових сенсibiliзацій у дітей, виявляючи потенційний ефект третинної профілактики алергії [26].

### **Інтраназальні антигістамінні лікарські засоби (ІНГ)**

Топічне (інтраназальне) застосування антигістамінних препаратів другого покоління (азеластин, олопатадин, левокабастин) рекомендується в якості першої лінії терапії при легкому перебігу захворювання та перебігу помірної тяжкості. При тяжчому перебігу їх можна застосовувати як додаткову терапію на фоні лікування ІНК [21]. Вони не мають седативної дії і можуть спричиняти тільки місцеве подразнення. Застосування азеластину також асоціюється з таким побічним ефектом як зміна смакового сприйняття. Дані про їхню ефективність порівняно з ІНК щодо симптомів АР суперечливі. Більшість рекомендацій виділяє можливість їхнього застосування в якості препарату «швидкої допомоги» в екстрених ситуаціях через ранній (до 15 хвилин) початок фармакологічної дії, а рекомендації ААО та АRIA дозволяють клініцистам призначати їх як терапію першої лінії при сезонному та цілорічному (ААО) риніті (ARIA, ААА) [1, 24].

### **Інтраназальні кортикостероїди (ІНК)**

Завдяки вираженому протинабряковому, протизапальному й протиалергічному ефекту та потужній доказовій базі, дана група ліків призначається як фармакотерапія першої лінії для пацієнтів із середньотяжким персистуючим або тяжким перебігом захворювання у всіх рекомендаціях (рівень доказовості А). BSACI рекомендує призначати ІНК у всіх випадках, коли терапія системними антигістамінними лікарськими засобами є неефективною, а також при тяжкій закладеності носа або супутньому поліпозі [21]. Дані досліджень не дозволяють виділити переваги на користь окремого препарату. Усі препарати цієї групи мають хороший профіль безпеки, переносимості та ефективності щодо симптомів АР, включаючи закладеність носа. Постійне застосування ІНК під час сезону алергенів ефективніше, ніж їхнє епізодичне застосування при загостреннях АР, хоча в рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що навіть коротке курсове застосування флутиказону є ефективнішим, ніж плацебо [27-29]. При всіх позитивних ефектах ІНК, пацієнта слід інформувати про їхні можливі побічні ефекти (сухість у носі, печіння, кров'яністі виділення з носа та епістаксис), а схему лікування слід планувати так, щоб перший прийом препарату відбувся за кілька днів до контакту з алергеном (наприклад, до початку сезону при сезонному АР), бо їхня максимальна концентрація у крові досягається протягом кількох днів [30,31].

Клінічний досвід застосування інтраназальних глюкокортикостероїдів (ІнГКС) протягом понад 40 років довів найвищу ефективність препаратів цього класу у купіруванні симптомів алергічного риніту. При цьому, маючи силу ефекту, порівнянну із системними стероїдними препаратами, ІнГКС мають значно вищий профіль безпеки. Препарати ІнГКС відрізняються між собою ризиком виникнення побічних дій. Якщо місцеві побічні дії (сухість слизової оболонки порожнини носа, носові кровотечі, перфорація носової перегородки) у всіх ІнГКС розвиваються приблизно з однаковою частотою, то ризик розвитку системних побічних ефектів, який залежить від показника системної біодоступності, відрізняється у різних препаратів дуже істотно, особливо при тривалому застосуванні. «Старі» ІнГКС (на основі беклометазону, будесоніду або тріамцинолону), які мають системну біодоступність від 34 до 46%, при тривалому застосуванні нерідко пригнічували функцію кори надниркових залоз, що при різкій відміні препарату призводило до регресування ринологічної симптоматики, а в тяжких випадках – до розвитку симптомів надниркової недостатності [32,33].

У педіатричній практиці тривале застосування «старих» ІнГКС призводило до уповільнення росту дітей. Разом з тим, ліки «нового» покоління ІнГКС, до яких належить флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат і мометазону фуруат, практично позбавлені зазначених вище побічних дій. Будова молекули активної речовини препарату забезпечує її обмежену біодоступність. Наприклад, при інтраназальному застосуванні системна біодоступність мометазону фуруату становить менше ніж 1% (при чутливості методу визначення 0,25 пг/мл). Це зумовлено тим, що суспензія мометазону дуже погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті, й та невелика кількість препарату, яка може потрапити до

шлунково-кишкового тракту після носової інгаляції, ще до екскреції із сечею або жовчю піддається активному первинному метаболізму.

Таким чином, за наявності відповідних показань та дотримання певних запобіжних заходів, такі препарати можуть застосовуватися протягом тривалого часу. Зазначимо, що, характеризуючись низькою системною біодоступністю, препарати нового покоління ІНГКС відрізняються високою афінністю до глюкокортикостероїдних рецепторів, що визначає високу клінічну ефективність цих лікарських засобів у терапії алергічного риніту, яка не поступається препаратам попереднього покоління.

Порівняльні дослідження засвідчили, що ІНГКС у якості монотерапії щодо ефективності купірування симптомів алергічного риніту значно перевершують решту класів назальних топічних препаратів. Більше того, вони діють значно краще навіть за АГП другого покоління. Враховуючи синергізм дії ІНГКС при застосуванні у поєднанні з іншими протиалергічними препаратами, не варто виключати можливість комбінованої терапії. Серед практикуючих лікарів найпопулярнішим є поєднання ІНГКС з АГП другого покоління, що дозволяє, у більшості випадків, ефективно, безпечно та, за потреби, тривало контролювати симптоми алергічного риніту [34].

#### **Кортикостероїди для системного застосування**

Призначення лікарських засобів цієї клініко-фармакологічної групи зустрічається лише у рекомендаціях ЕЕАСІ та BSACI [6, 7]. Так, BSACI рекомендує їх лише у комбінації з ІНК (із розрахунку 0,5 мг/кг ваги, під час їди, курсами 5-10 днів) у разі дуже важкої обструкції носового дихання / закладеності носа, а також як допоміжний засіб напередодні важливих заходів, коли пацієнту необхідне максимально повне відновлення носового дихання [1,21]. В свою чергу, ЕЕАСІ допускає застосування системних кортикостероїдів також у випадках, якщо симптоми АР з тяжким перебігом персистують понад 3 тижні, а ІНК є неефективними [22]. Під час рутинної фармакотерапії АР системні кортикостероїди не застосовуються, зважаючи на відсутність клінічних досліджень, які б дозволили визначити оптимальну дозу, режим дозування та ефективність цієї групи ліків.

#### **Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛР)**

У більшості протоколів не рекомендується призначення АЛР в якості першої лінії терапії. Вони розглядаються як лікарські засоби другої лінії у разі неефективності системних антигістамінних препаратів, ІНК чи комбінації ІНГ + ІНК [35]. Зазначені препарати мають хороший профіль переносимості та безпеки (монтелукаст). Нечисленні побічні ефекти включають висипання, синдроми з боку ШКТ і головний біль. Хоча терапевтичний профіль цієї групи препаратів можна порівняти з антигістамінними препаратами, дані щодо їхньої ефективності суперечливі. У деяких дослідженнях ефективність АЛР у зниженні симптомів АР лише на 5% перевищувала плацебо [36]. Спектр індивідуальної чутливості до цієї групи препаратів значно ускладнює оцінку їхньої потенційної ефективності, проте достовірно підтверджено, що ІНК перевершують АЛР за ефективністю, а комбінована терапія із системними антигістамінними препаратами та ІНК не покращує результатів лікування. Потенційно вони можуть бути препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та супутньою астмою.

#### **Комбінована фармакотерапія**

Зміни у клінічних протоколах 2016-2018 рр. стосуються саме комбінованої фармакотерапії. Більшість рекомендацій дотримуються загального постулату про необхідність призначення комбінованої терапії ІНК + ІНГ лише у разі неефективності терапії ІНК [1,2,37], ґрунтуючись на доказах на користь досягнення кращого клінічного ефекту, а також покращення компласнтності пацієнтів. Однак у низці протоколів також розглядаються питання призначення специфічних комбінацій (ІНГ + ІНК, системні антигістамінні препарати + ІНК, ІНК + АЛР) при конкретному діагнозі (сезонний або цілорічний риніт). Так, рекомендації ААО (ступінь доказів А) не рекомендують комбіновану фармакотерапію антигістамінними препаратами системної дії та назальними кортикостероїдами, дотримуючись принципу відсутності користі від призначення системних антигістамінних препаратів у разі неефективності ІНК. Аргументом на користь цієї рекомендації є РКД, які підтверджують, що комбінація ІНК із системними антигістамінними

препаратами не перевищує комбінацію останніх із плацебо за клінічною ефективністю в лікуванні АР [32]. Альтернативно рекомендується застосування комбінації системних антигістамінних препаратів із деконгестантами, хоча така комбінація може застосовуватися дуже короткочасно, оскільки посилює побічні ефекти останніх. Немає достатньо доказів на користь комбінації системних антигістамінних препаратів з АЛР, або ІНК з АЛР. Найефективнішим засобом комбінованої терапії АР у разі неефективності монотерапії ААО вважає комбінацію ІНГ + ІНК.

Протоколи ARIA 2019 (оновлена версія 2010 року) передбачають диференційований підхід до комбінованої терапії різних видів АР, заснований на даних РКД. При неефективності монотерапії сезонного алергічного риніту ІНК, рекомендується комбінація ІНК та системного блокатора H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів. Комбінація ІНК + ІНГ має перевагу над монотерапією ІНГ. При цілорічному алергічному риніті кращою є терапія ІНК, ніж комбінація ІНК та системного блокатора H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, а монотерапія системними антигістамінними препаратами має перевагу над терапією АЛР.

Проте протоколи ARIA містять також загальні рекомендації щодо принципів застосування комбінованої терапії як при сезонному, так і при цілорічному риніті, які можуть бути прийняті як постулати комбінованої фармакотерапії у пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання, підтверджені численними РКД та рекомендаціями ААСІ / ААО:

- ✓ при призначенні антигістамінної терапії в якості терапії першої лінії може бути рекомендований або препарат системної дії, або ІНГ;
- ✓ у якості терапії першої лінії перевагу слід віддавати призначенню ІНК, а не ІНГ;
- ✓ при призначенні комбінованої терапії рекомендується комбінація ІНК + ІНГ [8].

#### **Антихолінергічні лікарські засоби**

Цей клас ліків згадується у рекомендаціях EEACI та BSACI [21,22]. За даними різних досліджень, іпратропію бромід, що усуває М-стимулюючі впливи на гладку мускулатуру, є ефективним щодо зменшення носової секреції при АР, проте він не зменшує закладеність носа та інтенсивність чхання. Системні побічні ефекти препарату не виражені, проте сухість слизової оболонки та епістаксис можуть спостерігатися при його тривалому застосуванні. Враховуючи дозозалежність побічних ефектів та необхідність регулярного застосування препарату для досягнення ефекту при лікуванні АР, препарат рекомендується лише при персистуючій ринорей.

#### **Кромони**

Кромоглікат натрію добре переноситься і не спричиняє вазоконстрикторної дії. Інгібуючи грануляцію опасистих клітин та індукцію медіаторів запалення, кромони мають незначний ефект щодо зменшення закладеності носа. Хоча в кількох дослідженнях було показано, що ефективність кромонів не поступається терфенадину, вона значно нижча, ніж у ІНК та системних антигістамінних препаратів. Тому кромоглікат натрію може застосовуватися тільки як додаткова терапія при АР легкого ступеня тяжкості.

#### **Деконгестанти**

Дані щодо ефективності цього класу препаратів у зменшенні закладеності носа суперечливі. Стимулюючи вазоконстрикцію шляхом активації альфа-адренергічних рецепторів слизової носа, вони не мають тривалої дії (від 30 хвилин до 6 годин), сприяючи зниженню резистентності носових шляхів. Через спектр побічних дій (тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилення ринорей, подразнення слизової оболонки) застосовувати їх слід з обережністю, короткими курсами до 10 днів, у специфічних випадках (наприклад, коли потрібно знизити резистентність носових шляхів перед призначенням ІНК). Цікаво, що комбінація ІНК з оксиметазоліном є ефективнішою при зменшенні симптомів АР, ніж монотерапія ІНК або оксиметазоліном [38,39,40], проте через ризик розвитку медикаментозного риніту як побічного ефекту такої терапії, ця опція не розглядається як рекомендована.

#### **Альтернативна медицина**

Методи альтернативної медицини розглядаються у рекомендаціях CRWG та ААО. Лише акупунктура має рівень доказовості D. При цьому вказується, що ефективність досягається лише при постійному тривалому лікуванні. Немає рекомендацій на користь фітотерапії або інших методів альтернативної медицини при лікуванні АР [22,24].

### **Специфічна імунотерапія (СІТ)**

Згідно з усіма рекомендаціями, СІТ призначається пацієнтам з АР, які не відповідають адекватно на фармакологічну терапію. Ефективність СІТ у цій популяції пацієнтів підтверджується численними клінічними дослідженнями, проте, з урахуванням ризику розвитку анафілактичних реакцій, ця терапія повинна застосовуватися лише за показаннями у певній категорії осіб, де співвідношення ризику і користі оцінюється для кожного конкретного пацієнта [1,22,24]. СІТ проводиться лише фахівцем, який має відповідну кваліфікацію. Для досягнення терапевтичного ефекту потрібно не менше трьох років, а симптоми АР можуть проявлятися у пацієнтів протягом декількох років після її закінчення. Сублінгвальна імунотерапія має сприятливіший профіль безпеки (найчастіші місцеві побічні реакції – прурит у ділянці ротової порожнини/вушної раковини, подразнення слизової оболонки горла; системні реакції зустрічаються рідко) та доведену ефективність щодо зменшення симптомів АР і потреби в медикаментозному лікуванні. Однак для визначення дозування алергену та виділення субпопуляції пацієнтів, яким може бути рекомендований саме цей вид терапії, потрібні подальші дослідження.

**Хірургічне лікування показане лише певній категорії пацієнтів з АР, рефрактерних до консервативного лікування.**

#### **Хірургічне лікування**

Хірургічне лікування показане лише в окремих випадках пацієнтам, які не відповідають на консервативне лікування (рівень доказовості В-С). Ця категорія пацієнтів з АР має певні анатомічні особливості, які знижують ефективність фармакологічної терапії (наприклад, анатомічні деформації носової перегородки кісткової піраміди носа).

Потребує на подальші дослідження фармако-економічні розрахунки на введення у клініко-фармакологічну практику нових, сучасних лікарських засобів під час амбулаторного лікування АР або їх використання і профілактичних цілях [44-50].

Таким чином, вивчено принципи діагностики та лікування алергічний риніт згідно сучасних гайдлайнів.

#### **Висновки.**

1. Алергічний риніт характеризується запаленням слизової оболонки носа, що призводить до нападів чхання, ринореї та закладеності носа, і часто супроводжується свербінням очей, носа та піднебіння. Також поширеними симптомами є постназальне затікання, кашель, дратівливість і втома. Це одне з найпоширеніших алергічних захворювань, яке щороку вражає біля 40% громадян України (1,8 млн. громадян страждає на алергічний риніт), однак правильна профілактика та лікування допоможуть не лише мінімізувати симптоми і покращити самопочуття, а й допомогти уникнути ускладнень, як-от хронічний синусит або навіть астма. Зміна клімату та весняно-літньо-осінній період цвітіння трав, бур'янів, кущів та дерев, які найсильніше сприяють поширенню алергічних реакцій, зазвичай спричиняють пилок (амброзія, береза, верба, кульбаба, ліщина, тимофіївка, пух тополі, грестиця, злакові рослини, цвітіння липи та інш.) що легко переноситься повітрям, спричиняючи різноманітні неприємні симптоми в людей із гіперчутливістю.
2. АР є захворюванням, яке істотно знижує якість, безпечність і тривалість життя пацієнта та працездатність громадян. Патогенетична терапія АР передбачає вплив на ключові ланки запальної реакції ранньої та пізньої фази захворювання. Перед початком фармакологічної терапії всім пацієнтам слід рекомендувати виключення контакту з алергеном. Відповідно до сучасних рекомендацій, препаратами першої лінії є системні антигістамінні препарати другого покоління або ІНГ/ІНК.
3. При неефективності монотерапії може призначатися комбінована терапія (рівень доказовості А). «Золотим стандартом» комбінованої фармакотерапії є поєднання ІНГ/ІНК, проте специфічні комбінації (ІНК та системні антигістамінні лікарські засоби, системні антигістамінні препарати та деконгестанти) можуть передбачатися різними рекомендаціями для специфічної терапії певного виду АР (сезонний або цілорічний АР). АЛР є ліками другої лінії за відсутності ефекту від терапії антигістамінними препаратами / ІНК, але вони потенційно можуть бути засобом

вибору при лікуванні пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та супутніми захворюваннями (астма тощо). Інші категорії лікарських засобів, які застосовуються при лікуванні АР (антиконгестанти, кромони, антихолінергічні препарати), можуть застосовуватися як додаткова терапія за наявності специфічних показань (наприклад, для зниження резистентності носових шляхів, вираженості носової секреції або закладеності носа).

4. Застосування кортикостероїдів системної дії рекомендується лише окремими клінічними протоколами як допоміжний засіб при тяжкому перебігу захворювання та вираженій закладеності носа. Немає рекомендацій на користь ефективності методів альтернативної медицини в лікуванні АР, за винятком акупунктури (рівень доказовості D).

5. За відсутності адекватної відповіді на лікування пацієнтам показана СІТ, проведення якої потребує оцінки ризиків та очікуваних ефектів у ретельно відібраної групи пацієнтів.

6. Хірургічне лікування застосовується в окремих випадках, за відсутності відповіді на консервативну терапію, завдяки зменшенню ефективності такого лікування через анатомічні особливості будови носової порожнини пацієнта (рівень доказовості B-C).

7. Потребує на подальші дослідження фармакоекономічні розрахунки на введення у клініко-фармакологічну практику нових, сучасних лікарських засобів під час амбулаторного лікування АР або їх використання і профілактичних цілях.

**Конфлікт інтересів.** Автор засвідчує, що немає конфлікту інтересів.

**Фінансування.** Жодна державна або приватна установа не фінансувала це дослідження.

### Література.

1. Passalacqua G., Cecchi L., Canonica G.W., Lombardi C., Ventura M.T., Bachert C. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2019. Treatments for allergic rhinitis - Italy.]. *Recenti Prog. Med.* 2021. Vol. 112. No 7. P. 516-528. DOI: <https://doi.org/10.1701/3638.36187>
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020. 58. (Suppl. S29). P. 1-464. DOI: <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>
3. Shamji M.H., Valenta R., Jardetzky T., Verhasselt V., Durham S.R., Würtzen P.A., van Neerven R.J.J. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021. Vol. 76. 12. P. 3627-3641. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14908>
4. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2016. Vol. 46. No 9. P. 1139-1190. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
5. Bolesław Samoliński B., Świerczyńska-Krępa M., Gurda-Duda A., Jedynak-Wąsowicz U., Kryj-Radziszewska E. et al. Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa: wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce: wytyczne rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Alergologiczne oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Medycyny Rodzinnej. *Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Łódź: Wydawnictwo AKTIS*. 2012. URL: <https://portalwiedzy.cm-uj.krakow.pl/info/book/UJCM709f12183bc84ce2b76d7756c4ca29a0/>
6. Zawisza E. Alergiczny nieżyt nosa. *Alergia*. 2003. Vol. 2. 17.
7. Baraniuk J.N. Alergiczny nieżyt nosa – współczesne poglądy na patofizjologię. *Alergia Astma Immunologia*. 1998. Vol. 3. No 1. P. 3-11.
8. Pawankar R., Mori S., Ozu C., Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia. Pac. Allergy*. 2011. Vol. 1. No 3. P. 157-167. DOI: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.3.157>
9. Enerbäck L., Pipkorn U., Olofsson A. Intraepithelial migration of mucosal mast cells in hay fever: ultrastructural observations. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 1986. Vol. 81. Issue 4. P. 289-297. DOI: <https://doi.org/10.1159/000234152>
10. Broide D.H., Paine M.M., Firestein G.S. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 90. Issue 4. P. 1414-1424. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI116008>.
11. Pawankar R., Yamagishi S., Nonaka M., Koichi H., Ozu C., Watanabe S. Synergistic Induction of TARC in nasal epithelial cells and fibroblasts by IL-4 IL-13 and TNF-alpha and its correlation to CCR4+T

- cells in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. S148. URL: [https://journals.lww.com/apallergy/fulltext/2011/10000/overview\\_on\\_the\\_pathomechanisms\\_of\\_allergy\\_c.9.aspx](https://journals.lww.com/apallergy/fulltext/2011/10000/overview_on_the_pathomechanisms_of_allergy_c.9.aspx)
12. Pawankar R.U., Okuda M., Okubo K., Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995. Vol. 152. Issue 6. P. 2049-2058. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.152.6.8520775>
  13. Trostchansky A., Wood I., Rubbo H. Regulation of arachidonic acid oxidation and metabolism by lipid electrophiles. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021. Vol. 152. 106482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2020.106482>
  14. Gorica E, Calderone V. Arachidonic Acid Derivatives and Neuroinflammation. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* 2022. Vol. 21. Issue 2. P. 118-129. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527320666210208130412>
  15. Pawankar R. Mast cells as orchestrators of the allergic reaction: the IgE-IgE receptor mast cell network. *Curr. Opin Allergy. Clin. Immunol.* 2001. Vol. 1. P. 3-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11964662/>
  16. Virchow J.C., Julius P., Lommatzsch M., Luttmann W., Renz H., Braun A. Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998. Vol. 158. Issue 6. P. 2002-2005. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.158.6.9803023>
  17. Ciprandi G., Ricca V., Tosca M.A., Landi M., Passalacqua G., Canonica G.W. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy.* 1999. Vol. 54. 4. P. 358-365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10371095/>
  18. Попович В.І., Кошель І.В., Пухлік С.М. Риніти: сучасні клінічні рекомендації. Практичні аспекти. К: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп». 2023. 112 с.
  19. Попович В.І., Кошель І.В., Пухлік С.М. Запальні та незапальні захворювання верхніх дихальних шляхів. Навчальний посібник. К: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп». 2024. 176 с.
  20. Scadding G.K., Conti D.M., Scheire S., Backer V., Blaiss M. et al. EUFOREA meeting on defining disease states in allergic rhinitis: towards a unified language in AR. *Front. Allergy.* 2025. Vol. 5. 1531788. P. 1-11. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1531788>
  21. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy.* 2008. Vol. 38. Issue 1. P. 19-42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x>
  22. P. van Cauwenberge, Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2000. Vol. 55. Issue 2. P. 116 -134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10726726/>
  23. Head K, Snidvongs K, Glew S, Scadding G, Schilder AG, Philpott C, Hopkins C. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 6. 6. CD012597. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012597>
  24. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2015. Vol. 152 (1 Suppl). S1-43. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
  25. Ciprandi G., Passalacqua G., Mincarini M., Ricca V., Canonica G.W. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* Vol. 79. Issue 6. P. 507-511. [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)63057-8/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)63057-8/abstract)
  26. Ciprandi G1, Frati F, Marcucci F, Sensi L, Milanese M, Tosca MA. Allergen specificity is relevant for immunotherapy prescription in polysensitised children. *Ital. J. Pediatr.* 2012. Vol. 38. 50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872679>
  27. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., Bernstein J. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann. Allergy. Asthma & Immunol.* 2017. Vol. 119. Issue 6. P. 489-511. E41. URL: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(17\)30656-7/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(17)30656-7/abstract)

28. Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. 100. 3. P. 264-271.
29. Benincasa C, Lloyd R.S. Evaluation of fluticasone propionate aqueous nasal spray taken alone and in combination with cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Drug Investig.* 1994. 8. P. 225-233.
30. Small P., Keith P. and Kim H. Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018. 14. Suppl. 2. 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>
31. Small P., Frenkiel S., Becker A., Boisvert P., Bouchard J., Carr S. et al. The Canadian Rhinitis Working Group. Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol.* 2007. 36 [Suppl 1]: S5-27.
32. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in Allergic Rhinitis. *Allergy. Drug. Discov.* 2010. Vol. 4. Issue 2. P. 118-123. DOI: 10.2174/187221310791163035
33. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 22. No 1. P. 1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448448/>
34. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008. Vol. 63. Issue s86. P. 8-160. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
35. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. Issue 4. P. 838-882. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)01676-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)01676-8/fulltext)
36. Wilson A.M., O'Byrne P.M., Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. No 5. P. 338-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984820/>
37. Jean T., Editor C., Kaliner M.A. Allergic Rhinitis. *Medscape.* 14.02.2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/134825-overview?form=fpf>
38. Lau S.K., Wei W.I., Van Hasselt C.A. et al. A clinical comparison of budesonide nasal aerosol, terfenadine and a combined therapy of budesonide and oxymetazoline in adult patients with perennial rhinitis. *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* 1990. Vol. 8. No 2. P. 109-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1709020/>
39. Meltzer E.O., Bernstein D.I., Prenner B.M. et al. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2013. Vol. 27. No 2. P. 102-108. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3864>
40. Baroody F.M., Brown D., Gavanescu L, et al. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. Issue 4. P. 927-934. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)00126-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00126-6/fulltext)
41. Сужко Р. Алергічний риніт: сезонне випробування для чутливих людей. *Health-ua.com.* 02.04.2025. URL: <https://health-ua.com/allergiya-i-immunologiya/79962-alergichniy-rinit-sezonne-viprobuvannia-dlia-cutlivix-liudei>
42. Чому весні радіє не кожен: в Україні приблизно 1,8 млн людей страждає на алергічний риніт. Фокус. 29.03.2023. URL: <https://focus.ua/uk/opinions/557550-chomu-vesni-radiye-ne-kozhen-v-ukrajini-priblizno-1-8-mln-lyudey-strazhdaye-na-alergichniy-rinit>
43. Numminen J. Настанова 00864. Алергічний риніт. МОЗ України. Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland. 06.09.2017. С. 1-8. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3638>
44. Nevzghoda O., Shapovalov V., Osyntseva A., Shapovalova V., Shapovalov V. Pharmacoeconomic Studies of the Feasibility of Using Certain Groups of Drugs in Diseases of the Chest Organs. Scientific Research Establishment of Innovations for Future LLC. 2025. 46 p. doi: <https://doi.org/10.53933/zb6y1w26>

45. Nevzghoda O.A., Shapovalov V.V., Shapovalova V.O., Osyntseva A.O., Shapovalov V.V., Protsiuk R.H. Optimisation of antibiotic selection: ABC and VED analysis of medicines against intracellular microorganisms. *Tuberculosis, Pulmonary Diseases, HIV-infection*. 2025. No. 3 (62). P. 68–79. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-68>
46. Shapovalov V., Shapovalova V., Titarenko I., Osyntseva A., Shapovalov V. Quantum medicine and pharmacotherapy of chronic pancreatitis: analysis of drugs and international experience of microwave resonance therapy. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2025. Vol. 54. No. 2. P. 220–244. DOI: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n2.117235>. URL: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa/article/view/117235>
47. Nevzghoda O., Osyntseva A., Shapovalova V., Titarenko I., Shapovalov V., Dovzhuk V., Shapovalov V. Optimization of pharmacotherapy for chronic pancreatitis: use of ABC/VED analysis in marketing and pharmacoeconomic studies. *Proceedings of Shevchenko Scientific Society Medical Sciences*. 2025. Vol. 77. Iss. 1. P. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.16>.
48. Haiduchok I.G., Shapovalova V.O., Ishcheikin K.E. et al. Pharmacoeconomic approaches for pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2021. No 1-2. P. 70-79. DOI: [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2021\(11\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2021(11))
49. Haiduchok I., Shapovalov V. Covid-19: Multidisciplinary Researches of Forensic and Pharmaceutical Risks and Causal Relationships of Unqualified Medical Care for Patients During Pandemic. *SSP Modern Law and Practice* 2022. Vol. 2. No 1. P. 1-25. DOI: DOI: <https://doi.org/10.53933/sspmlp.v2i1.39>
50. Hayduchok I. Pharmacotherapy of psoriasis support with antiphospholipid syndrome: ABC/VEN analysis of anti-viral drugs. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1. No. 1. P. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.53933/sspmpm.v1i1.4>