

Алгоритм діагностики та лікування пацієнта з алергічним ринітом

Розбір клінічного випадку



І.В. Гогунська

Зростання поширеності алергічних захворювань у промислово розвинених країнах триває вже понад 50 років. Наразі на алергічний риніт (АР) страждає 10-30% населення, поширеність кропив'янки протягом життя перевищує 20%. Серед дітей шкільного віку сенсibilізація щонайменше до одного алергену наближається до 40-50%.

Щорічно зростає кількість полісенсibilізованих пацієнтів. За останніми оцінками, полісенсibilізація присутня у понад 80% хворих на АР, і загальновідомо, що ця категорія пацієнтів має більш виражені клінічні прояви та погіршення якості життя. У шведському дослідженні було продемонстровано, що приблизно 75% дітей з АР через полісенсibilізацію до пилку у віці 4 або 8 років мали стійкий АР до 24 років, а в 30% розвивалася бронхіальна астма (рис. 1). При цьому ймовірність персистенції АР була високою навіть при низьких рівнях пилковоспецифічного IgE.

АР часто пов'язаний з офтальмологічними симптомами, як-от сльозотеча і свербіж очей (88% пацієнтів), запалення (78%), почервоіння (75%), набряк (72%) та відчуття печіння (65%) (Bousquet J. et al., 2008; Bielogy L., 2000; Duruis P. et al., 2020). Ці прояви значно погіршують працездатність і якість життя пацієнтів, тож їх дуже важливо контролювати.

Не викликає сумнівів, що АР несприятливо впливає на якість життя, зокрема сприяє появі розладів сну, депресії, дратівливості, зниженню продуктивності. Крім того, АР часто супроводжується коморбідними станами, як-от астма, середній отит, обструктивне апное уві сні, алергічний кон'юнктивіт, синусит. У певній частині хворих АР може зумовлювати ускладнення; саме після виявлення останніх оториноларингологом пацієнт уперше потрапляє до алерголога. Наслідки несвоєчасно виявленого та нелікованого АР можуть бути дуже серйозними, тому такі випадки потребують активного лікування.

Клінічний випадок

Пацієнтка віком 30 років, скаржить на прояви АР протягом усього весняно-літнього періоду. З анамнезу відомо, що від народження до підліткового віку її непокоїли симптоми atopічного дерматиту, у шкільному віці діагностували сезонний АР. Під час вживання горіхів і фруктів (лісовий горіх, волоський горіх, яблука) виникає свербіж у роті, під час контакту з котями – свербіж очей, нежить, кашель. Сімейний анамнез: у дідуся – бронхіальна астма, у мами – поліноз.

Оскільки пацієнтка раніше не обстежувалася, а також з огляду на можливу полісенсibilізацію та харчову алергію призначено додаткове дослідження – мультикомпонентна алергодіагностика. Загальний IgE становив 2310 кОд/л.

Кількісний аналіз виявив сенсibilізацію до таких алергенів: жито посівне (Sec s_pollen E) 16,79, очерет звичайний (Phg s E) 32,91, пажитниця багаторічна (Lol p 1 M) 45,98, паспалум (Pas n E) 41,09, тимофіївка лучна (Phl p 1 M) 48,83, береза повисла (Bet v 1 M) 51,53, вільха чорна (Aln g 1 M) 40,46, ліщина (Cof a_pollen E) 32,04, амброзія полинолиста (Amb a E) 37,51, *Alternaria alternata* (Alt a 1 M) 50,61, кіт (Fel d 1 M) 49,55, собака (Can f 1 M) 22,10. Сенсibilізація до білків PR-10 (береза, бук, вільха, ліщина, фундук, яблуко) свідчила про наявність орального алергічного синдрому (PFAS).

Встановлено діагноз: персистуючий алергічний риніт. Сенсibilізація до пилку злаків, дерев, бур'янів, пліснявих грибів, загострення.

Харчова алергія, оральний алергічний синдром (фундук, яблуко).

Рекомендовано елімінаційну дієту, базисну терапію АР: антигістамінний препарат II покоління (АГП-II) біластин та інтраназальний кортикостероїд (ІНКС) протягом усього сезону цвітіння. АСИТ у холодний період року.

Обговорення

Лікування АР включає елімінацію причинного алергену (варто пам'ятати, що на клінічне поліпшення слід очікувати через тривалий час після елімінації алергенів), фармакологічне лікування та підсирку чи сублінгвальну алергенспецифічну терапію (АСИТ). З огляду на полісенсibilізацію, високий рівень загального IgE, відсутність контролю симптомів астми АСИТ пацієнтці на даному етапі не показана.

Експертна група ARIA (2019) на основі оцінки пацієнтів за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ; від 0 до 10 балів) розробила алгоритм вибору фармакологічного лікування АР і переходу на крок угору або вниз залежно від контролю симптомів (табл. 1). За допомогою ВАШ оцінюють вираженість назальних та очних симптомів АР за останні 24 год від 0 (симптоми не турбували) до 10 балів (симптоми дуже турбували). Оцінка ≥ 5 балів вказує на неконтрольований АР.

Таблиця 1. Препарати для step up / step down терапії в пацієнтів із АР

Лікування	Препарати
T 1	Неседативні H ₁ -АГП (перорально, інтраназально або кон'юнктивально), антагоністи лейкотрієнових рецепторів або кромони (інтраназально або кон'юнктивально)
T 2	ІНКС
T 3	ІНКС + азеластин інтраназально
T 4	Перорально кортикостероїди коротким курсом і додаткове лікування
T 5	Розглянути доцільність направлення пацієнта до вузького спеціаліста та проведення АСИТ

Дослідження свідчать, що третина пацієнтів з АР незадоволені отримуваною терапією. З них 44% хотіли б швидшого полегшення симптомів, а 55% – тривалішої дії препарату. Близько 2/3 хворих цікавляться найновішими засобами для лікування алергії, які, можливо, були б ефективнішими і добре переносились, а 26% пацієнтів шукають «свій» препарат, постійно змінюючи медикаменти без рекомендацій лікаря. Запорукою високої задоволеності пацієнтів лікуванням, а отже, й довготривалого комплаєнсу є правильний вибір препарату – із найбільш сприятливим клінічним профілем (табл. 2). Як видно з таблиці, біластин має найбільше властивостей «ідеального» АГП-II за визначенням ARIA; крім того, він єдиний серед АГП-II безпосередньо показаний для лікування алергічного ринокон'юнктивіту.

Згідно з рекомендаціями ARIA, для лікування АР слід застосовувати тільки АГП-II з огляду на їхній мінімальний вплив на гістамінові H₁-рецептори в центральній нервовій системі (ЦНС).

H₁-рецептори представлені в усьому організмі, зокрема в головному мозку та периферичних органах, як-от гладка мускулатура бронхів, кров'яні судини, шкіра і слизові оболонки. Залежно від місця вивільнення гістаміну його активність та ефекти можуть бути дуже різними й органоспецифічними (рис. 2).

Седативні властивості АГП (сонливість, зниження працездатності та ін.) зумовлені пригніченням функцій центральних гістамінових нейронів. Тіла останніх локалізовані в туберомамільярному ядрі гіпоталамуса, а їхні нервові волокна поширюються до спинного мозку, утворюючи моноамінергічну нервову систему. У збудженому стані гістамінові нейрони дуже чутливі для гістаміну, який у разі вивільнення активує функцію кори головного мозку або безпосередньо через H₁- і H₂-рецептори, або шляхом збудження ацетилхолінових і норадреналінових нейронів у стовбурі мозку, ацетилхолінових нейронів у безім'яній речовині та глутамінових нейронів у гіпоталамусі. Активація гістаміновими нейронами кори головного мозку тісно пов'язана з підтриманням стану збудження, посиленням когнітивних функцій і пригніченням апетиту.

Отже, щоб АГП проявили седативні властивості, їм необхідно проникнути в головний мозок і зв'язатися з H₁-рецепторами. Показником седативного потенціалу є зайнятість H₁-рецепторів головного мозку (H₁RO). Для вимірювання цього показника використали позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) із міченим докспеїном. На рисунку 3 зображено H₁RO для різних АГП; якщо H₁RO

не перевищувала 20%, під час одночасного виконання тесту когнітивної функції не спостерігали погіршення, а отже, такий препарат можна класифікувати як неседативний.

З-поміж АГП, що належать до неседативної групи, H₁RO біластину (20 мг) та олопатадину (очні краплі) становить близько 0%. Відповідно, ці лікарські засоби можна віднести до препаратів, що «не проникають у ЦНС».

Варто наголосити, що біластин вигідно відрізняється й з-поміж інших АГП-II, які мають здатність нехай незначного, але проникнення крізь ГЕБ. Так, у дезлоратадину та лоратадину, які належать до АГП-II, H₁RO дорівнює 10% і 7% відповідно, що стає причиною седативного ефекту і сонливості при їх застосуванні. Це має неабияке значення в разі необхідності призначення подвійної дози препарату для досягнення швидкого ефекту або купірування тяжких проявів захворювання.

Різний ступінь проникнення крізь ГЕБ і зайнятість H₁-рецепторів у різних препаратах АГП залежать від низки факторів. Деякі

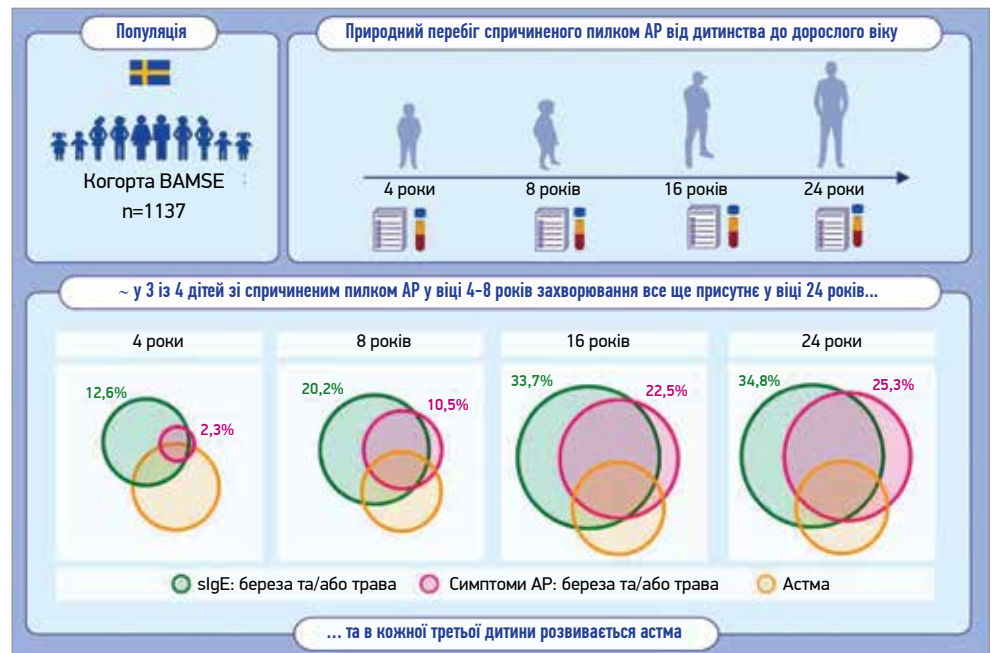


Рис. 1. Еволюція АР у дітей та підлітків (адаптовано з: Lindqvist, Magnus et al., 2024)

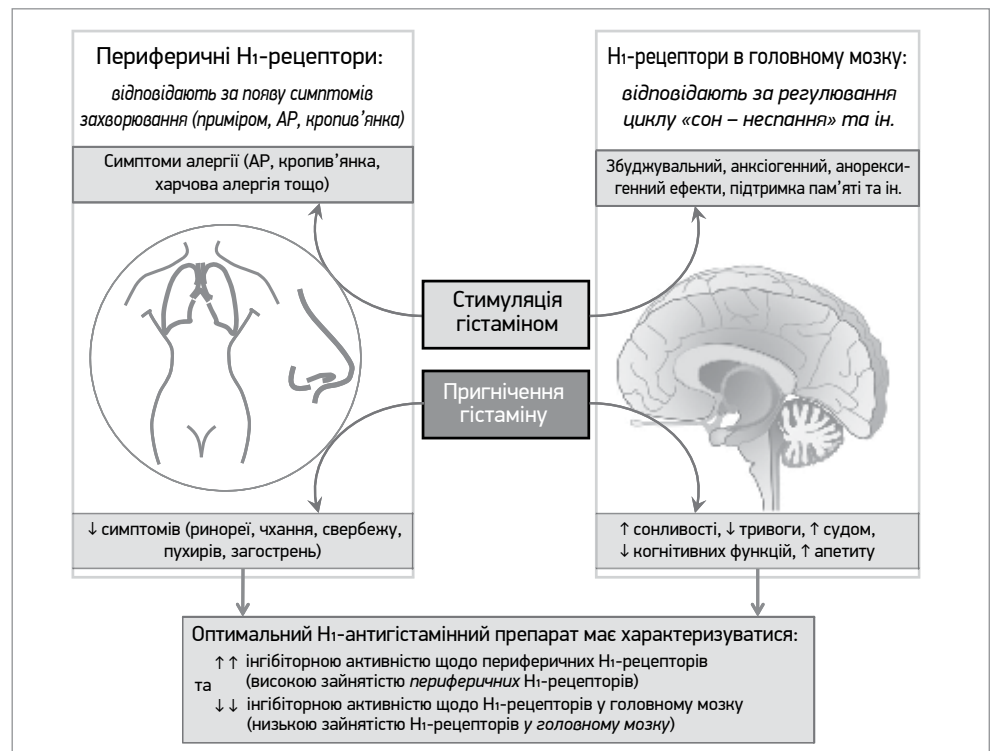


Рис. 2. Органоспецифічність біологічної активності гістаміну

Таблиця 2. Відмінності в клінічних профілях АГП-II

Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективність щодо H ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до H ₂ /H ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2β} , год	14,5	10,0	27,0	11-15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/х (деякі лікарські форми)	х	х	х	х
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	х (проводяться дослідження)	✓ (діти 6-12 років)	✓ (діти віком ≥1 рік)	✓ (діти віком ≥3 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)	✓ (діти віком ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	З обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	х
Зміна дози за печінкової дисфункції	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	х
Зміна дози в літніх пацієнтів	х	х (за нормальної ниркової функції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої помірної чи тяжкої дисфункції)	х
Взаємодія з їжею	✓ (приймати натщесерце)	х	х	Не зазначено	х	х
Застосування при вагітності та лактації	З обережністю	З обережністю	х	х	З обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірно (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	Не зазначено	З обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізмами під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірно)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	9,5	6,5	6,5

Wang X.Y. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther. Clin. Risk Manag. 2016 Apr 13; 12: 585-97.

АГП-II потрапляють до ЦНС мозковим кровообігом і пасивно переносяться в ендотелій ГЕБ. Однак, як субстрати Р-глікопротеїну (Р-рр), вони активно транспортуються ретроградно до мозкового кровообігу, і мінімальна кількість зв'язується з H₁-рецепторами в мозку. Коли препарати не є субстратами Р-рр (наприклад, АГП-I), вони потрапляють у мозковий кровообіг, проникають крізь ГЕБ і не видаляються із ЦНС, тісно зв'язуючись із H₁-рецепторами в мозку, та спричиняють побічні дії. Проте рівень внеску Р-рр у здатність проникнення препаратів у мозок відрізняється залежно від хімічної структури

молекули. Крім цього, в процес проникнення речовини крізь ГЕБ залучені такі показники, як гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд і багато інших чинників, зокрема ферменти цитохрому Р450, енантиомери та ін. Примітно, що в разі пасивної дифузії ступінь проникнення крізь ГЕБ тим вищий, чим нижча молекулярна маса.

Деякі лікарські засоби з молекулярною масою <400 Да можуть проникати крізь ГЕБ завдяки пасивній дифузії, що пояснює різний седативний потенціал в окремих представників АГП-II. Так, молекулярна маса дезлоратадину становить 310 Да, лоратадину –

388 Да, біластину – 463 Да. При цьому треба зазначити, що за збільшення молекулярної маси до 450 Да проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів. Отже, біластин має найменший ступінь дифузії та ймовірність проникнення крізь ГЕБ порівняно з дезлоратадином і лоратадином. Це обов'язково треба враховувати під час вибору АГП для тривалого застосування, особливо за необхідності призначення вищих доз, коли препарат накопичується в ЦНС. Так, під час розгляду залишкових явищ АГП на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду цих речовин у головному мозку приблизно в'ятеро довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Звідси залишкові ефекти і виражена седативна післядія: порушення циркадного циклу сну й неспання, сонливість, порушення працездатності та уваги.

Біластин також має сприятливі фармакологічні властивості, які мінімізують взаємодії з іншими ліками і дозволяють його призначати широкому колу пацієнтів. Так, переважна більшість застосованої дози біластину

(приблизно 95%) виводиться в незмінному вигляді. Препарат не метаболізується ні в печінці (немає індукції або інгібування активності CYP450), ні в кишечнику (не задіюється CYP1A4 чи CYP3A4), немає потреби в корегуванні дози в пацієнтів із печінковою чи нирковою недостатністю.

Відмінна переносимість біластину (Ніксар®) була продемонстрована в рандомізованих контрольованих дослідженнях, а також в умовах реальної клінічної практики. Прикладом, Р. Kupa і співавт. (у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні порівнювали ефективність і безпеку біластину 20 мг 1 р/день, цетиризину 10 мг 1 р/день та плацебо в пацієнтів із сезонним АР (n=683). Після 14 днів терапії сонливість і втома значно підвищувалися в групі цетиризину, натомість у групі біластину частота цих небажаних ефектів була навіть нижчою порівняно з такою в групі плацебо. Біластин асоціювався із сонливістю на рівні плацебо (рис. 3). також у пацієнтів із цілорічним АР (рис. 4) (Brozer J.L. et al., 2010; Sastre J. et al., 2011).

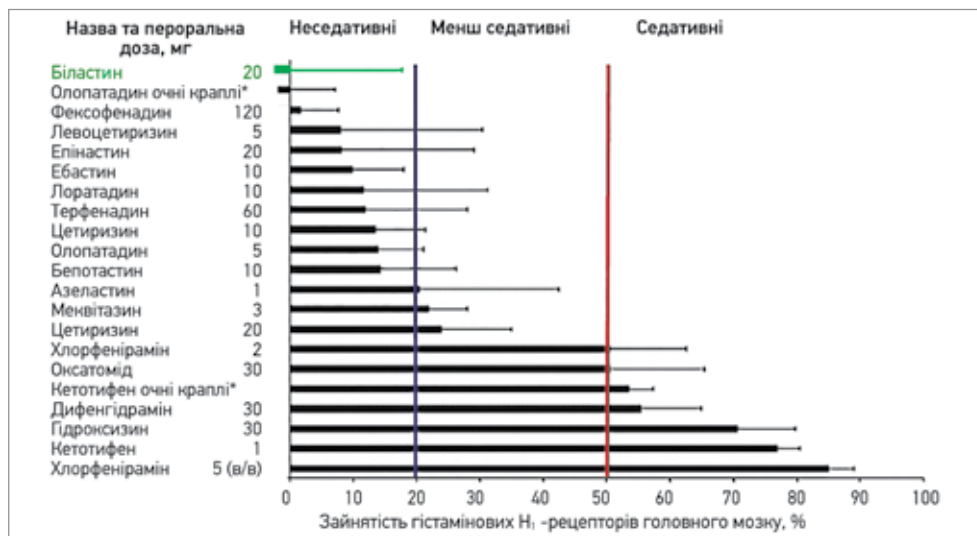
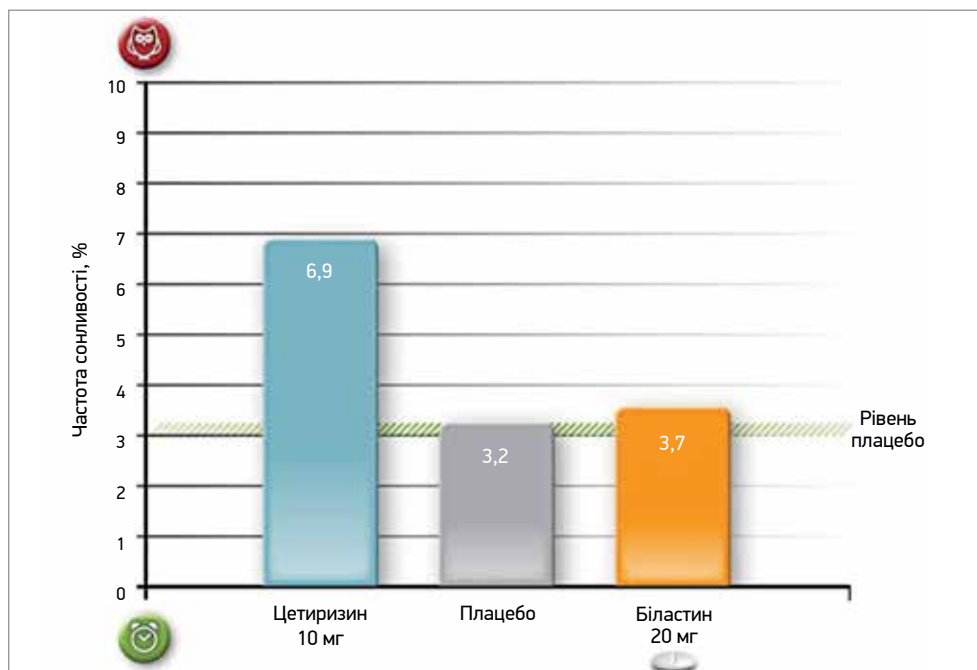
Рис. 3. Зайнятість гістамінових H₁-рецепторів головного мозку (середній відсоток ± стандартне відхилення) антигістамінними препаратами (адаптовано з: Kawachi H. et al., 2019)

Рис. 4. Частота сонливості в пацієнтів із цілорічним АР під час лікування біластином, цетиризиним і плацебо

Отже, біластин (Ніксар®) – сучасний неседативний АГП, який ефективно усуває всі симптоми АР і дуже добре переноситься. Препарат характеризується швидким початком (протягом 1 год) і тривалим періодом дії. Дослідження показали, що молекула біластину має помірну або високу спорідненість і потужну активність щодо гістамінового H₁-рецептора, а також незначну афінність до 30 інших рецепторів. Біластин швидко та ефективно абсорбується, зазнає незначного метаболізму і є субстратом для Р-глікопротеїну, що обмежує його здатність проникати крізь ГЕБ. У рекомендованій дозі 20 мг біластин не чинить седативного ефекту, не посилює дії алкоголю чи лоразепаму, не погіршує фактичну здатність керувати і не виявляє кардіотоксичності. Використання біластину в дозі 10 мг у дітей віком 2-11 років також підтвердило частоту побічних ефектів такого лікування на рівні з плацебо. Тривалість дії біластину, його ефективність і відсутність седативного впливу на центральну нервову систему роблять цей препарат особливо привабливим для клінічного використання. За висновком експертів ARIA, завдяки фармакологічним особливостям, ефективності, безпеці та фармакодинамічним властивостям біластин відповідає рекомендованим критеріям EAACI/ARIA для лікарських засобів, що застосовуються для лікування АР.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні **оригінальний біластин** представлено компанією «Берлін-Хемі» під назвою Ніксар®. Таблетки 20 мг показані для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) й кропив'янки у дорослих і підлітків (віком понад 12 років). Нова лікарська форма – таблетки 10 мг, що диспергуються у ротовій порожнині, – має ті самі показання і застосовується в дітей віком 6-11 років із масою тіла не менше 20 кг. Ці таблетки швидко розчиняються у воді або слині, не містять барвників чи консервантів і мають приємний виноградний смак. Ніксар® призначають 1 раз на день за годину до або через 2 години після прийому їжі чи фруктового соку.