

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ



ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ

*За редакцією доктора медичних наук, професора,
експерта МОЗ України за напрямками «Отоларингологія,
дитяча отоларингологія. Сурдологія»
Поповича В.І.*

Скорочення

DC	Дендритна клітина
TCR	Т-клітинний рецептор
IL	Інтерлейкіни (цитокіни)
F_{ce}RI	Високоафінний рецептор для IgE
IFNγ	Інтерферон- γ
TNF	Фактор некрозу пухлин
TCR	Т-клітинний рецептор
SCF	Фактор стовбурових клітин (відомий як KIT ліганд)
NAPT	Назальний провокаційний тест
sIgE	Специфічні IgE-антитіла
Ag	Антиген
APC	Антиген-презентуюча клітина
Treg	Регуляторна Т-клітина
LTRA	Інгібітори лейкотрієнів

Зміст

Визначення.....	4
Алергічна реакція на подразники.....	6
Епідеміологія.....	7
Актуальність проблеми АР.....	9
Найбільш поширені алергени.....	11
Класифікація.....	12
Класифікація АР за симптоматологією, тривалістю та тяжкістю.....	14
Етіологія.....	15
Патофізіологія.....	16
Симптоми.....	21
Дані фізикального обстеження.....	25
Найчастіші коморбідні захворювання.....	25
Діагноз.....	27
Специфічна алергологічна діагностика.....	29
Диференціальний діагноз.....	32
Лікування.....	34
Хірургічне лікування.....	58
Порядок додавання лікарських засобів, який базується на симптомах.....	59
Лікування АР.....	60
Бібліографія.....	61

Визначення⁽¹⁻³⁾

Алергічний риніт (АР) – запалення слизової оболонки носа і пазух, в основі якого лежить IgE-залежна реакція. Це «ведмежа послуга» імунної системи у вигляді негативної реакції організму на будь-яку, в принципі, нешкідливу речовину. Механізм полягає у продукуванні антитіл, які поводяться агресивно відносно до потенційного алергену, намагаючись відторгнути його (т. зв. імунологічний конфлікт). Це сприяє реалізації алергічної запальної реакції. АР – топічний прояв системного захворювання, тому воно характеризується наявністю назальних та неназальних симптомів. Клінічно назальні прояви представлені типовими симптомами: ринорея, пчихання, свербіж та закладеність носа.

АР також відомий як сінна лихоманка. Термін з'явився в 19-му столітті, коли вперше була описана алергія внаслідок контакту з сіном та травою

- Риніт – це клінічний синдром, який характеризується такими симптомами як закладеність носа, постназальне затікання, ринорея, пчихання та свербіння у носі, зазвичай разом із такими об'єктивними ознаками як набряк носових раковин та посилена секреція
- Вказані симптоми обумовлені наявністю запального процесу у верхніх дихальних шляхах

- На сучасному етапі існує загальне положення, що цей процес може бути визначений як єдине запалення слизової оболонки носа та приносних пазух – риносинусит.

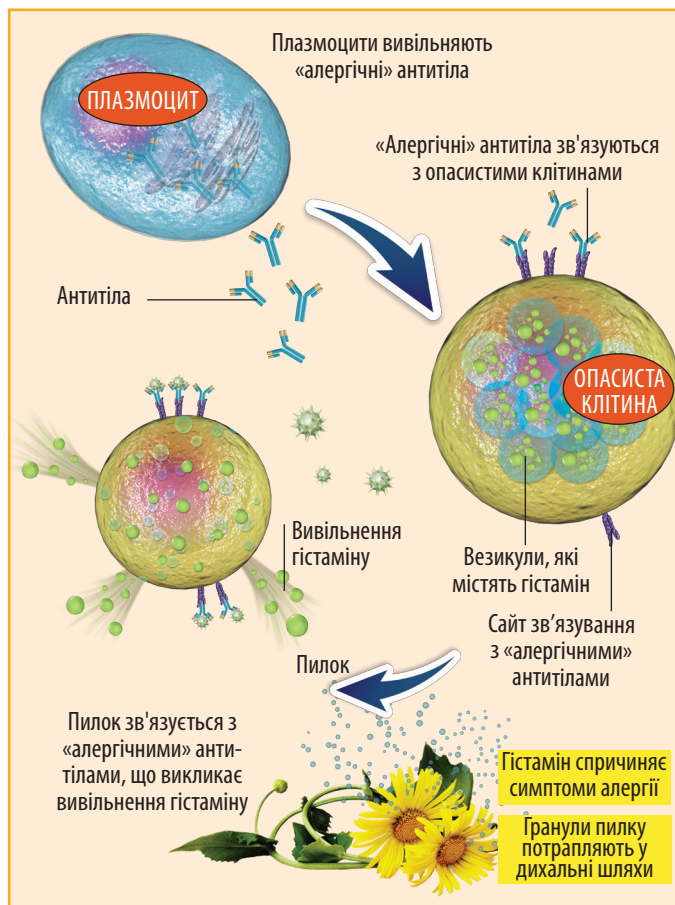
В основу цього положення покладено те, що слизова оболонка пазух є продовженням слизової оболонки носа, а дві з провідних ознак – утруднення носового дихання та виділення з носа – асоціюються з симптомами як риніту, так і синуситу.

Алергічний риніт може бути умовно визначений як алергічний риносинусит (алергічна риносинусопатія)

Алергічний риніт – це:

- високорозповсюджене захворювання;
- значно впливає на якість життя та працездатність;
- сприяє формуванню БА та інших захворювань;
- спостерігається тенденція до збільшення захворюваності

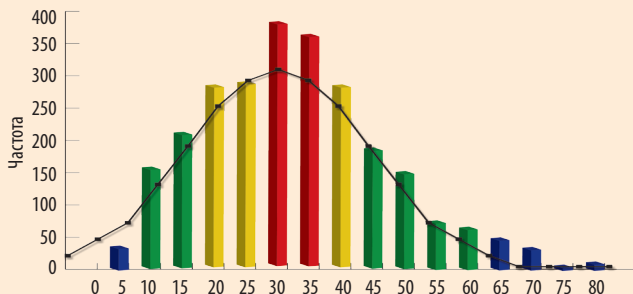
Алергічна реакція на подразники^(1,4-6)



Епідеміологія^(2,4,5,7,28)

- Кожен п'ятий житель України страждає на прояви алергії
- 35% жителів Європи страждають від АР
- > 20% населення розвинутих країн страждає на АР: 10 – 30% дорослого населення та 40% дітей
- Сукупний показник захворюваності у жінок – 14%, у чоловіків – 15%

Розподіл пацієнтів з діагнозом АР за віком



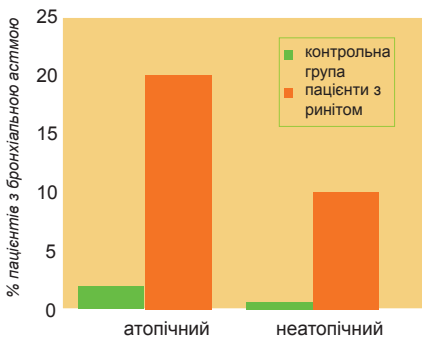
Частота розвитку бронхіальної астми у осіб з цілорічним алергічним ринітом і без алергічного риніту



Дані багаточентрового (34 центри) дослідження ECRHS (European Community Respiratory Health Survey)

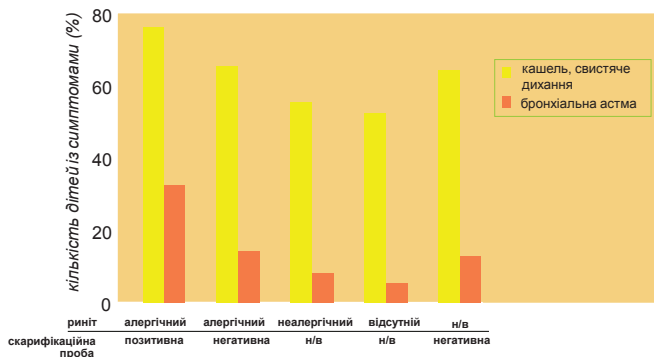
Цілорічний риніт: незалежний фактор ризику розвитку бронхіальної астми

Лейнаерт та співавт.,
J Allergy Clin Immunol, 1999



Ранній алергічний риніт як фактор ризику бронхіальної астми у дітей

Райт та співавт., Pediatrics, 1994



Актуальність проблеми АР⁽²⁹⁾



АР впливає на когнітивні функції (пізнання):

- пам'ять
- увагу
- мислення

70% пацієнтів відзначають вплив на професійну діяльність і зниження здатності до навчання.

Порушується сон, повсякденна і фізична активність:

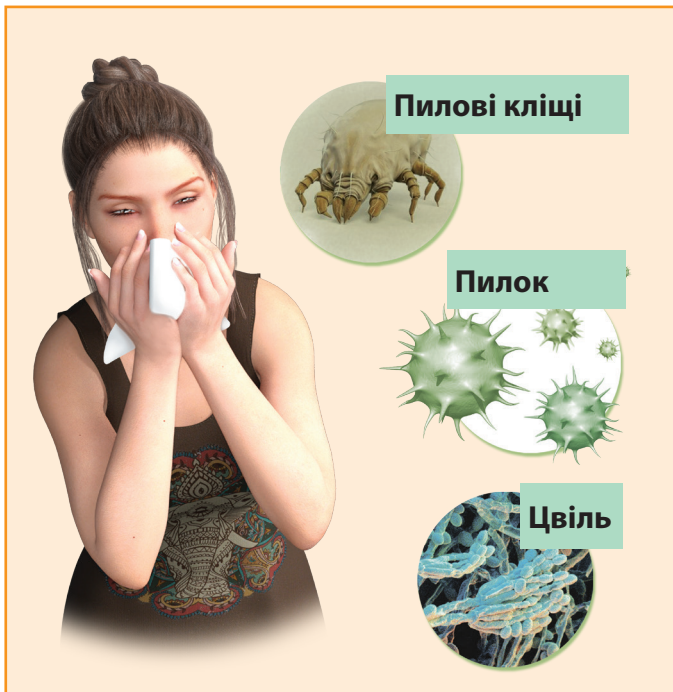
- 70% пацієнтів відчувають порушення настрою і сну протягом сезону цвітіння
- 90% пацієнтів відзначають вплив на якість життя.

Актуальність проблеми АР обумовлена ще й тим, що вона тісно пов'язана з бронхолегеневою патологією. АР часто є причиною розвитку бронхіту, виникнення і загострення бронхіальної астми. Захворювання бронхолегеневого апарату зустрічаються у осіб з АР в 2,5-3 рази частіше.

Відзначається значний вплив АР на якість життя хворих.

У зв'язку з цим проблема відновлення якості життя набуває важливого значення.

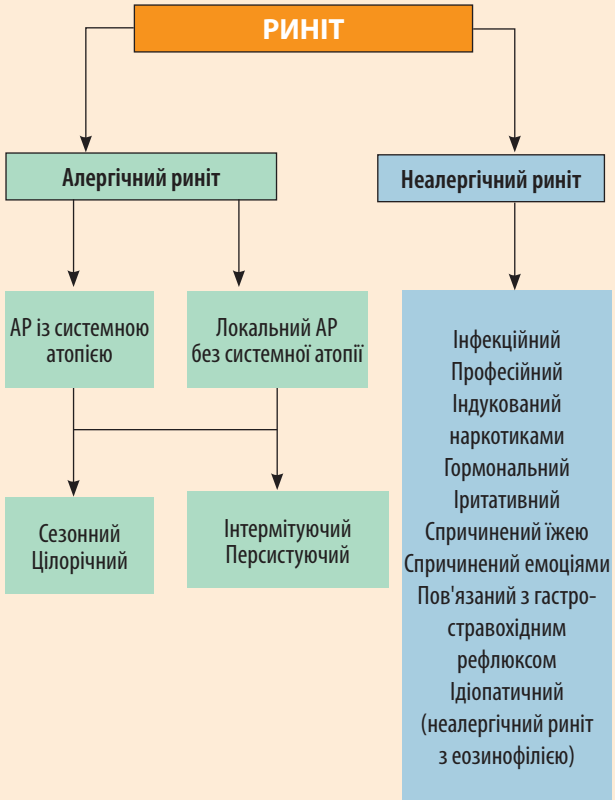
Найбільш поширені алергени^(1,3,6)



Класифікація⁽⁸⁻¹¹⁾

Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ-10):
J30 Вазомоторний та алергічний риніт
J30.0 Вазомоторний риніт
J30.1 Алергічний риніт, спричинений пилком
– Алергія неуточнена, спричинена пилком
– Сінна лихоманка
– Поліноз
J30.2 Інші сезонні алергічні риніти
J30.8 Інший алергічний риніт
– Цілорічний алергічний риніт
J30.9 Алергічний риніт не уточнений

Розподіл АР за етіологічним принципом



Класифікація АР за симптоматологією, тривалістю та тяжкістю⁽¹²⁻¹⁴⁾

ІНТЕРМІТУЮЧИЙ

≤ 4 дн./тиж. або

≤ 4 тижнів безперервно

ПЕРСИСТУЮЧИЙ

≥ 4 дн./тиж. та

≥ 4 тижнів безперервно

ЛЕГКИЙ

Нормальний сон

Не впливає на щоденну діяльність, заняття спортом, дозвілля

Відсутній негативний вплив на трудову або навчальну діяльність

Симптоми присутні, але без тих, що спричиняють неспокій

ПОМІРНИЙ – ТЯЖКИЙ

Порушення сну

Впливає на щоденну діяльність, заняття спортом, дозвілля

Наявний негативний вплив на трудову або навчальну діяльність

Наявність симптомів, що спричиняють неспокій

Наявність коморбідних захворювань*

* Коморбідні захворювання – це поєднання двох або декількох самостійних захворювань чи синдромів, жоден з яких не є ускладненням іншого, якщо частота цього поєднання перевищує імовірність випадкового збігу

Етіологія^(1,15-17)

Найбільш типовими алергенами є побутові, пилкові, харчові, епідермальні, інсектні

Не до кінця зрозуміло, чому у деяких людей розвивається гіперчутливість до алергенів, хоча, як відомо, алергія розвивається частіше, якщо існує сімейна алергія. Якщо це так, пацієнт вважається «атопічним», або має «атопію»

Фактори навколишнього середовища також можуть відігравати певну роль. Дослідження показали, що в певних ситуаціях збільшуються шанси розвитку алергії у дитини. Наприклад, така ситуація виникає у дитячому віці при проживанні в будинку, де курять та піддаються впливу кліщів домашнього пилу

Алергени	Частота розвитку алергії (%)
Кліщі	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	77.6
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	77.6
Епітелій	
Шерсть кота	39.9
Шерсть собаки	32.6
Пилки	
Полин	23.4
Дерево	18.8
Амброзія	18.2
Трава	14.1
Інші причини	
Таргани	21.8
Гриби	6

Патофізіологія^(1,4,6,17,19,20)

Патофізіологічний механізм IgE-опосередкованого запалення слизової оболонки носа дуже складний і є результатом взаємодії між генетичними механізмами та факторами навколишнього середовища. Патофізіологічний процес включає такі стадії: сенсibilізації, ранньої реакції та пізньої реакції.

Сенсibilізація

Антигенпрезентуючі клітини (наприклад, дендритні клітини на поверхні слизової оболонки) обробляють алергени та презентують алергенні пептиди на молекулах головного комплексу гістосумісності (МНС) класу II. Ця молекула та комплекс антигенів діють як ліганд для Т-клітинних рецепторів на наївних CD4+ Т-клітинах, що призводить до їх диференціації до алерген-специфічних клітин Th2. Активізовані клітини Th2 секретують кілька цитокінів, котрі індукують переключення ізо типу імунoglobulinів на продукцію В-клітинами специфічного IgE та проліферацію еозинофілів, опасистих клітин і нейтрофілів. Вироблені антиген-специфічні IgE зв'язуються з високою афінністю до IgE-рецепторів, присутніх на опасистих клітинах та/або базофілах.

Рання реакція та пізня реакція

Коли пацієнт підпадає під дію алергенів, алергічні реакції розвиваються по 2 різних схемах, різних за тривалістю в часі

- У ранній реакції чхання та ринорея розвиваються протягом 30 хв. і зникають. Це є результатом реакції опасистих клітин на причинні алергени (гіперчутливість типу I). Стимульовані опасисті клітини індукують симптоми зі сторони носа шляхом секретування хімічних медіаторів, таких як гістамін, простагландини та лейкотрієни

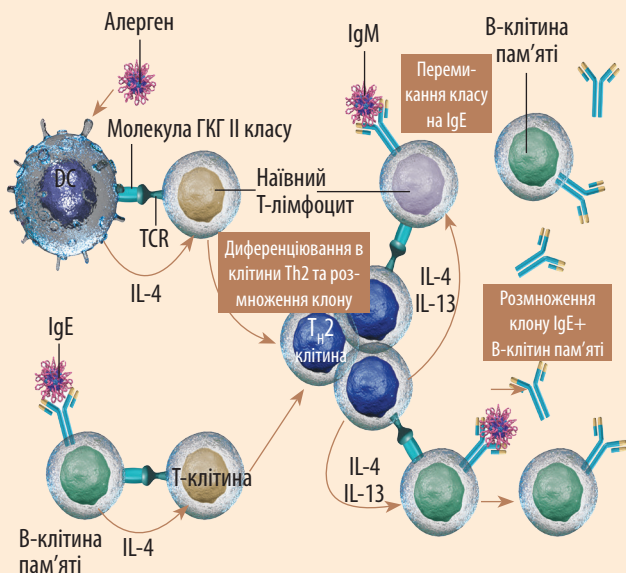
- Наступним етапом є пізня реакція, яка проявляється закладеністю носа приблизно через 6 годин після впливу алергенів і яка повільно зменшується за умови відсутності повторного алергенного впливу

Хемотаксис еозинофілів є основним механізмом пізньої реакції, за умови відсутності повторного алергенного впливу, зумовлений хімічними медіаторами, що утворюються під час ранньої реакції. Різноманітні запальні клітини, еозинофіли, опасисті клітини та Т-клітини мігрують у слизову оболонку носа, руйнують та ремоделюють її, що призводить до закладеності носа – головного симптому АР

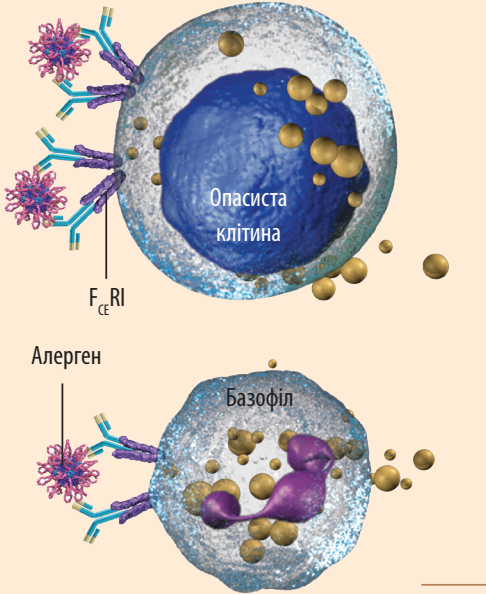
Рання реакція та пізня реакція

Останні дослідження вказують на те, що додаткові механізми, які відіграють важливу роль в патогенезі АР – це локальний синтез IgE в слизовій оболонці носа та епітеліальна експресія цитокінів, що виробляються Th2 клітинами та призводять до зміни імунної відповіді з Th1 на Th2

Сенсибілізація та індукція імунної пам'яті



Негайна фаза: реакція типу 1



Дегрануляція

Вивільнення вазоактивних амінів, ліпідних медіаторів, хемокінів та інших цитокінів

Пізня фаза: алергічне запалення

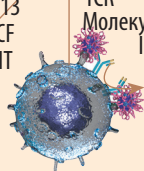
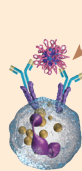
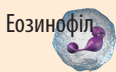
Активация гладком'язових клітин та гіперреактивність щодо контракції та вивільнення хемокінів і прозапальних цитокінів

Активация еозинофілів і вивільнення медіаторів, запальних цитокінів

АР та астма

- Опосередкована цитокінами Th2-клітин індукція підвищеної продукції слизу
- Локальна продукція IgE
- Опосередкована Th-клітинами індукція апоптозу бронхіального епітелію

Збільшення ендотеліальної клітинної адгезії та трансміграції запальних клітин



Опасиста клітина

Базофіл

Дендритна клітина

Міграція базофілів до тканин, дегрануляція опасистих клітин і базофілів та вивільнення моноамінів, ліпідних медіаторів, хемокінів та прозапальних цитокінів

Активация та проліферація Т-клітин через IgE-полегшену та не-IgE-полегшену презентацію алергенів запальними дендритними клітинами

Атопічний дерматит

- Опосередкована Th1-клітинами індукція апоптозу кератиноцитів
- Активация епітеліальних клітин, опосередкована Th1-клітинами, і вивільнення хемокінів та прозапальних цитокінів

Симптоми^(4,6,21,22)

Напади пчихання
Ринорея
Закладеність носа
Свербіж очей, носа та піднебіння
Постназальне затікання та кашель
Аносмія, головний біль, біль у вусі
Втома, сонливість, нездужання

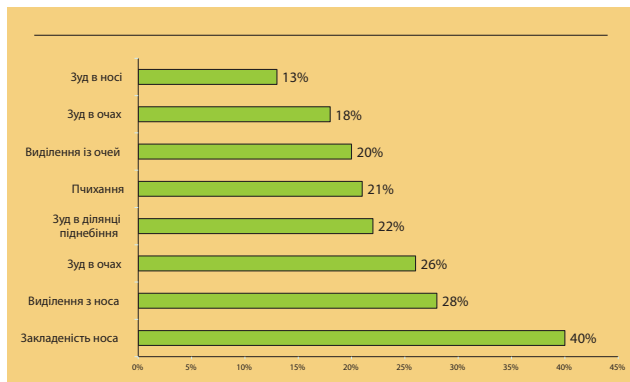
Симптоми алергічного риніту



Основні симптоми у хворих на АР

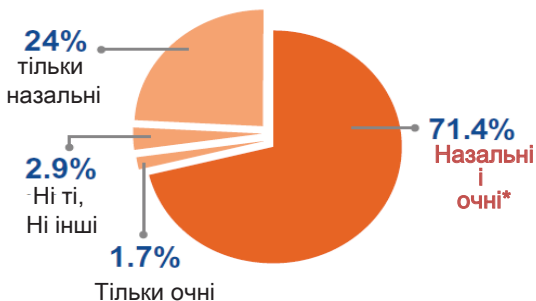
Рання фаза запальної відповіді
виділення з носа (ринорея)
затруднення носового дихання
пчихання
свербіж у порожнині носа
Пізня фаза запальної відповіді (4–24 години)
запалення
помірна ринорея
обструкція носа з утрудненням дихання
закладеність вух

Частота клінічних симптомів у хворих на АР



Поширеність очних симптомів АР⁽³⁰⁾

Більше 70% пацієнтів з АР страждають одночасно від назальних і очних симптомів



* 21% пацієнтів очні симптоми турбують найбільше

Клінічні особливості основних форм алергічного риніту

Клінічні прояви	Інтермітуючий (сезонний) АР	Персистиючий (цілорічний) АР
Виділення з носа	Водянисті, рясні	Слизисті
Пчихання	Нападами	Постійне
Закладеність носа	Періодично	Домінуюча ознака, особливо вночі
Зниження нюху	Рідко	Досить часто
Кон'юнктивіт	Зазвичай	Рідко
Супутній хронічний риносинусит	Не характерний	Часто
Вірогідність розвитку БА	10-40%	30-60%

Дані фізикального обстеження^(4,22,23)

Набряк та гіперемія кон'юнктиви
Набряк повік
Поперечна складка носа
Темні кола під очима
Набряк носових раковин

Найчастіші коморбідні захворювання^(4,7,22)

Гострий або хронічний синусит
Середній отит
Порушення сну або апное
Захворювання зубів (викликані надмірним диханням через рот)
Патологія глоткового та піднебінних мигдаликів
Дисфункція слухових труб

Характеристика варіантів перебігу

Легкий	Відсутність впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування лікарських препаратів – епізодичне
Середньо-тяжкий	Симптоматика АР ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при застосуванні відповідних лікарських препаратів
Важкий	Застосування лікарських засобів не ліквідує клінічні прояви (чи впливає в незначній мірі на клінічні прояви) і суттєво не поліпшує якість життя хворих

Ускладнений перебіг

- **полісенсibiliзація (коли виникає гіперчутливість до алергенів різного походження)**
- **неспецифічна гіперреактивність**
- **синусит, поліпоз носа**
- **гострий та хронічний середній отит**

Можлива трансформація АР в бронхіальну астму або одночасне існування обох захворювань

Діагноз^(11,17,22)

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

Прояви АР

Вуха: ретракція та порушення гнучкості барабанної перетинки

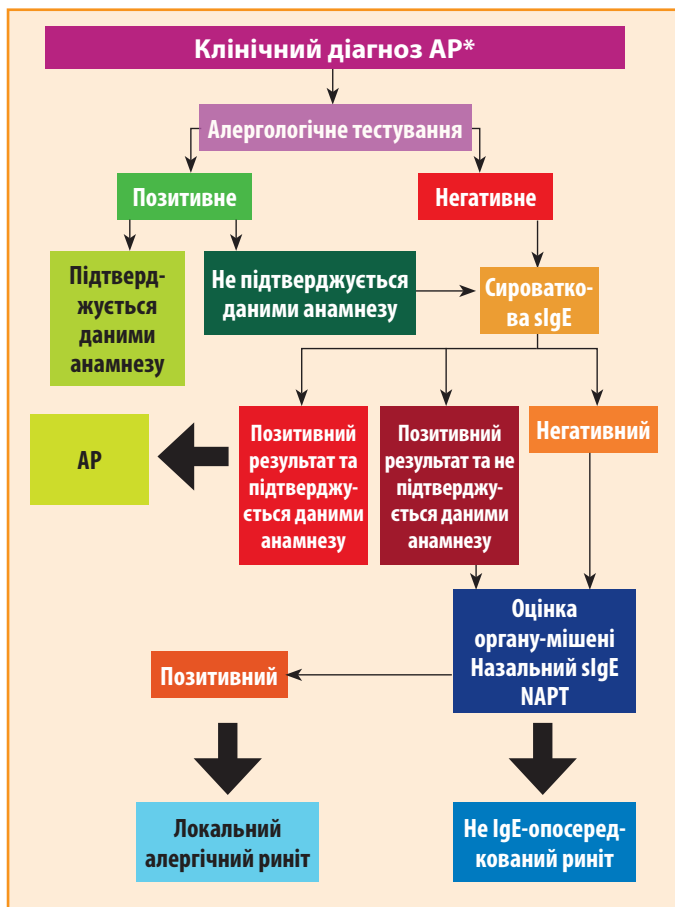
Ротоглотка: гіперплазія лімфоїдної тканини на задній стінці глотки (гіперплазія бокових валиків), гіпертрофія мигдаликів, порушення прикусу та високе готичне піднебіння

Очі: ін'єкція та набряк кон'юнктиви повік, з надлишковою сльозотечею, складки Денні – Моргана та темні кола під очима, що пов'язують з вазодилатацією або закладеністю носа

Складові діагнозу АР

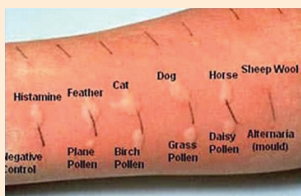
Легкий перебіг	Середньої тяжкості	Тяжкий перебіг
Відсутність впливу захворювання на загальний стан, працездатність чи відпочинок хворих. Застосування лікарських препаратів – епізодичне	Симптоматика ліквідується чи мінімізується, якість життя нормалізується при адекватному лікуванні	Застосування лікарських засобів не ліквідує клінічні прояви (чи впливає в незначній мірі) і не нормалізує якість життя хворих

Діагностичні підходи при АР^(11,17,22)



*Визначення «клінічний діагноз» передбачає, що це вірогідний діагноз, не підтверджений алерготестуванням

Специфічна алергологічна діагностика^(4,6,18)



Внутрішньошкірний прік-тест



Аплікаційна проба (патч-тест)



Тест *in vitro* на алергоспецифічний імуноглобулін (IgE) сироватки (радіоалергосорбентний тест RAST) є ефективним способом визначення сенсibiliзації пацієнта, може бути рекомендований у будь-якому віці й не потребує відміни застосування антиалергічних засобів

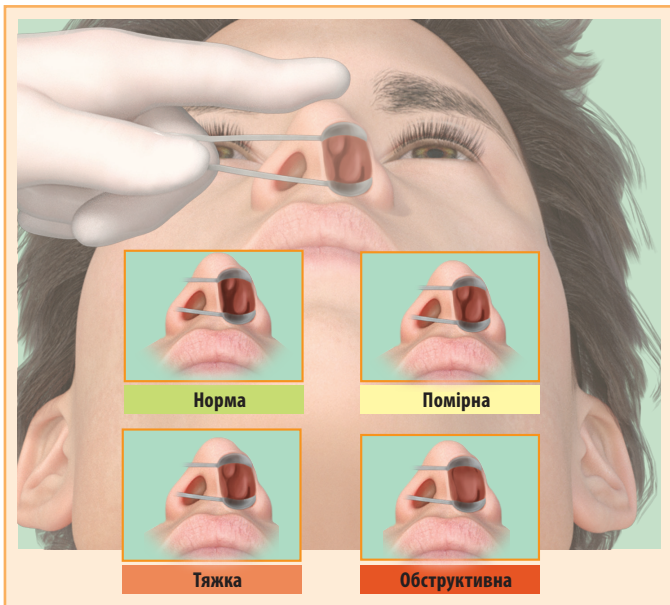
Призначення тесту на алергію, внутрішньошкірних проб або радіоалергосорбентного тесту (RAST)

Корисно з метою визначення алергенів у складних пацієнтів, або ж для проведення імунотерапії, що може допомогти уникнути призначення фармакотерапії

Основні клінічні симптоми та медіатори запалення

СИМПТОМИ	ПРОВІДНІ МЕДІАТОРИ
<p>Порушення носового дихання</p> <ul style="list-style-type: none"> – гостра закладеність носа – тривала закладеність носа 	<p>Гістамін (H1), ПГ, ЛТС4, LTD4, LTE4, ейкозаноїди, хемотаксичні фактори (нейтрофіли, еозинофіли)</p>
Виділення з носа (ринорея)	<p>Гістамін (H1) ПГ ЛТС4, LTD4, LTE4</p>
Пчихання	<p>Гістамін (H1) ПГ ЛТС4, LTD4, LTE4</p>
<p>Свербіж</p> <ul style="list-style-type: none"> – в носі – очей 	<p>Гістамін (H1), простагландини Гістамін (H1), простагландини</p>
<p>Основні патофізіологічні механізми: стимуляція чутливих нервових закінчень, вазодилатація, стимуляція секреції слизу, набряк слизової</p>	

Обструкція носової порожнини^(4,6,25)



Диференціальний діагноз^(4,15,24)

Альтернативний діагноз	Типові характеристики захворювання
Гострий риносинусит	Відчуття розпирання або болю в ділянці обличчя, гнійні виділення з носа; зубний біль в ділянці верхньої щелепи; неефективність деконгестантів; може спостерігатися фебрильна температура або кашель; типовим є розвиток на фоні загострення алергії або після вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів
Хронічний риносинусит	Відчуття розпирання або болю в ділянці обличчя, гнійні виділення з носа; температура зазвичай нормальна, цей стан може бути одночасно з АР, характерний хвилеподібний перебіг, хронічна гіпосмія
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	Самовільне припинення симптомів (ринореї з виділеннями водянистого характеру, кашлю, головного болю, субфебрильної температури), як правило, завершується впродовж 3-7 днів
Анатомічні структурні порушення	Включають викривлення носової перегородки, поліпи носа, збільшені носові раковини, гіпертрофію аденоїдів. Перешкода може бути однобічною або двобічною і не завжди візуалізується при звичайному огляді носа
Смаковий риніт	Ринорея з виділеннями водянистого характеру, викликана гарячими (наприклад, супом) або гострими продуктами харчування, може супроводжуватися вираженою закладеністю носа

Альтернативний діагноз	Типові характеристики захворювання
Медикаментозний риніт	Також має назву «рикошетного» риніту; спричиняється надмірним використанням деконгестантів; діагностика нескладна, вирішується шляхом збирання анамнезу; може маскувати основне захворювання – викривлення носової перегородки або АР
Вегетативна дисфункція (вазомоторний риніт)	Ринорея зі світлими виділеннями, закладеність носа, часто залежить від положення, може бути епізодичною. Вагітність може загострити симптоми. Розповсюджена патологія у геріатричних хворих
Побічна дія медикаментів	ЛЗ, що викликають симптоми риніту: блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, інгібітори АПФ та альфа-блокатори
Атрофічний риніт	Також має назву «озена», спричиняється надмірною резекцією тканини носової раковини або недостатньою продукцією слизу, що призводить до сухості носа та утворення кірок. Може бути присутнім неприємний запах з носа
Гастроєзофагальний рефлюкс	Часто є недіагностованою причиною постназального затікання, кашлю та відчуття комка в горлі. Може також спостерігатися охриплість або часта необхідність відкашлюватися
Неалергічний риніт	Часто виникає відчуття постназального затікання з мокротинням вранці

Лікування^(4,12,15,17,23,24)

Контроль навколишнього середовища/уникнення алергенів

Тригери для АР можуть бути згруповані за п'ятьма основними категоріями: алергени пилку, цвілі, кліщів домашнього пилу, тварин та комах (наприклад, тарганів, бджолоїної отрути). Вплив тютюнового диму може також збільшити симптоми АР, тому контакт з ним слід усунути або звести до мінімуму

Ступенева терапія алергічного риніту



ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМОЇ ДІЇ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ

Флікс *Flix*

Спрей назальний, суспензія
Мометазону фуорату 50 мкг



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

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

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- сезонного алергічного риніту

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

Показання: лікування симптомів сезонного та щорічного алергічного риніту у дорослих і дітей віком від 2 років; профілактичне лікування сезонного алергічного риніту середнього та тяжкого перебігу у дорослих і дітей віком від 12 років; як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситу у дорослих (у тому числі пацієнтів літнього віку) і дітей віком від 12 років; лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років; лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладність носа та втрата нюхової функції, у пацієнтів віком від 18 років. **Протипоказання:** відомо гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність невикліваної локалізованої інфекції з ураженням слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травми носа. **Спосіб застосування та дози:** тривалість курсу лікування вказує лікар. Перед кожним застосуванням слід ретельно очистити ніс від слизу. **Застосування для лікування і профілактики сезонного або щорічного алергічного риніту у дорослих (та дітей віком від 12 років).** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впрорсування (по 50 мкг кожне) у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). Після досягнення лікувального ефекту для підтримуючої терапії доцільно зменшити дозу до 1 впрорсування в кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти широким застосуванням препарату в рекомендованій терапевтичній дозі, добошу дозу можна збільшити до максимуму: по 4 впрорсування у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Препарат продемонстрував клінічно значущий початок дії протягом 12 годин після першого застосування деяким пацієнтам із сезонним алергічним ринітом. Однак повну користь від лікування не можна отримати у перші 48 годин, тому пацієнту необхідно продовжувати регулярне застосування для досягнення повного терапевтичного ефекту. Для дітей віком 2–11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впрорсування (50 мкг) у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Лікування пацієнтів з відомим сезонним алергічним ринітом слід розпочинати з профілактичного застосування препарату протягом 2–4 тижнів до сезону цвітіння. **Допоміжне лікування гострих епізодів синуситу.** Дорослим (у тому числі пацієнтам літнього віку) і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впрорсування (по 50 мкг) у кожному ніздрі 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зменшити дозу до 1 впрорсування в кожному ніздрі 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). **Високий ризик.** Для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі для пацієнтів літнього віку) рекомендована доза становить 2 впрорсування (по 50 мкг) у кожному ніздрі 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після досягнення клінічного ефекту рекомендовано зменшити дозу до 2 впрорсування у кожному ніздрі 1 раз на добу (загальна добова доза – 200 мкг). **Тяжкі реакції:** під час клінічних досліджень відзначалися головний біль (8%), носові кровоточи (8%), фарингіт (4%), відсуття почуття смаку (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Додаткові перелік побічних реакцій та застереження дивіться в інструкції до застосування.

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

Рег. № ІД/13463/01/01 від 18.06.2014.

Представник: Простаніталево "Дельта Медіцин Промошнз АГ" (Швейцарія) в Україні.

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

Лікування АР за принципами доказової медицини^(31,32)

Препарати, ефективність яких доведена згідно вимог доказової медицини	
Лікування	Рекомендації
Імуноterapia (СИТ)	Так (тільки при інтермітуючому)
Топічні кортикостероїди	Так (крім легкого інтермітуючого)
Пероральні неседативні Н ₁ -блокатори	Так
Антилейкотрієнові препарати	Так (крім легкого інтермітуючого)
Іригаційна терапія	Так (в якості симптоматичної терапії при всіх формах АР)
Місцеві кромони	Так
Стабілізатори мембрани мастоцитів	Так
Фармакотерапія полягає у дотриманні принципу індивідуалізації лікування – треба лікувати не просто АР, а АР у конкретної людини, оскільки у пацієнтів з одним діагнозом можуть спостерігатись різні варіанти патології. Таким чином, стає необхідною різна лікувальна тактика у різних осіб	

ЛЗ	Вираженість впливу на симптоми				
	Пчихання	Ринорея	Закладеність	Свербіж	Очні симптоми
ІнГКС	+++	+++	++	++	+
Оральні АГП	+++	+++	0/+	+++	++
Деконгестанти	0	0	++	0	0
Кромони	+	+	+	+	0
Антихолінергічні	0	+++	0	0	0
Антилейкотрієни	+	++	++	?	++

Деконгестанти⁽³³⁻³⁵⁾

Класифікація ендоназальних деконгестантів

Місцеві інтраназальні деконгестанти

Короткої дії (протягом 4 – 6 год)

Ефедрин

Епінефрин (адреналін)

Нафазолін

Фенілефрин

Тетразолін

Середньотривалої дії (протягом 8 – 10 год)

Ксилометазолін

Довготривалої дії (до 12 год)

Оксиметазолін (Називін)

Несприятливі ефекти деконгестантів на слизову оболонку порожнини носа

Дослідження показали, що використання, зокрема, **бензалконію хлориду** в назальних краплях і спреях призводить до змін слизової оболонки носа і може бути причиною таких несприятливих ефектів препарату як

- **циліотоксичний ефект** (пошкодження війок миготливого епітелію)
- **зниження мукоциліарного транспорту**

Називін Сенситив, на відміну від інших оксиметазолінів, не містить бензалконію хлорид

Деконгестанти (Називін, Називін Сенситив)

Переваги	Недоліки
Яскравий, швидкий і тривалий деконгестивний (симптоматичний) ефект	Негативний вплив на слизову оболонку Ціліотоксичний ефект (відсутній у Називіну Сенситив) Медикаментозний риніт і залежність Системний симпатоміметичний вплив

Призначаються короткотривало, до отримання клінічного ефекту від адекватної патогенетичної терапії!

Иригаційна терапія⁽³⁶⁾

Ізотонічна морська вода (Хьюмер)

Ізотонічна морська вода сприяє очищенню слизової оболонки носової порожнини як механічним шляхом, так і за рахунок секретолітичного та стимулюючого діяльності миготливого епітелію ефектів, забезпечуючи:

- Елімінацію причинно-значимих алергенів
- Відновлення фізіологічного стану слизової оболонки носа та її зволоження
- Нормалізацію місцевого імунітету
- Очищення слизової оболонки перед застосуванням інших топічних препаратів з метою покращення їх аплікації

Огляд з ефективності Хьюмеру в пацієнтів з АР

Зменшує симптоми АР

Відсутні побічні ефекти

Має виразну деконгестивну дію, тому розглядається як альтернатива назальних деконгестантів

Має сприятливий вплив на регенерацію епітелію

Благоприємно впливає на перебіг коморбідної патології (назофарингіт, отит)

Антигістамінні препарати⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Антигістамінні препарати – група лікарських речовин, дія яких реалізується через зв'язування на конкурентних принципах з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. Таким чином, нівелюються ефекти гістаміну на органи-мішені

Антигістамінні препарати 1 покоління

Димедрол, тавегіл, супрастин, діазолін, піпольфен

Недоліки

- короткочасність антигістамінної дії (1,5-3 години)
- неповне зв'язування з H_1 -рецепторами
- проникають через гематоенцефалічний бар'єр (седативна і снодійна дія)
- швидке звикання (на 7-12-й добі)
- зв'язування з іншими рецепторами (неселективність дії), М-холінорецепторами, α -адренорецепторами

Антигістамінні препарати 2 покоління Лоратадин, акривастин, цетиризин

Переваги

- відсутня седативна дія в терапевтичних дозах
- швидкий початок дії (протягом 1-3 годин), тривалість – 12-24 години
- при тривалому прийомі відсутня тахіфілаксія

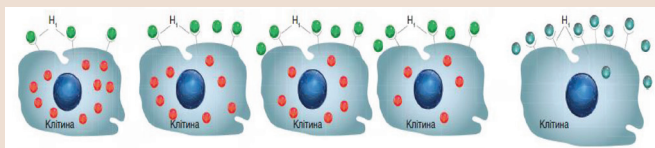
Але:

- **Лоратадин, Акривастин** метаболізуються в печінці через систему цитохрому P450 і перетворюються на активні метаболіти, які безпосередньо блокують H_1 -гістамінові рецептори
- **Цетиризин** – активний метаболіт, всього 8-10% препарату метаболізується в печінці. Не конкурує за ферментні системи печінки і не впливає на метаболізм інших лікарських засобів

Цетиризин: особливості фармакодинаміки

- Низький об'єм розподілу забезпечує високу терапевтичну концентрацію в місцях розташування H_1 -рецепторів – це міжклітинний простір!
- Майже відсутній ризик проникнення в клітини забезпечує практично відсутній ризик токсичної дії на клітини органів (АГП не повинен проникати в клітини)

Лоратадин Дезлоратадин Фексофенадин Біластин Цетиризин



АГП потрапляє всередину клітини
Ризик накопичення в клітинах органів
Ризик токсичних органних ефектів

Препарат розташований
у міжклітинному
просторі – в місці
локалізації H_1 -рецепторів

Протизапальна дія антигістамінних препаратів

Протизапальна активність цетиризину вища, ніж левоцетиризину

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН

ЦЕТИРИЗИН

Зменшення еозинофілії в мазках з носа, %, 0-12 тиж.

$-6,5 \pm 17,8$

$-23,5 \pm 19,8$

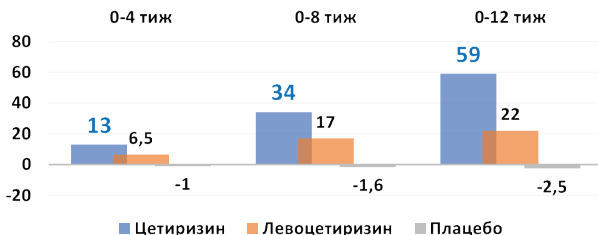
Зменшення загальної еозинофілії крові, кількість в 1 мкл.

$-45,4 \pm 241,4$

$-118,2 \pm 272,4$

Протинабрякова дія антигістамінних препаратів

Цетиризин ефективніше відновлює носове дихання ($nPEFR$)

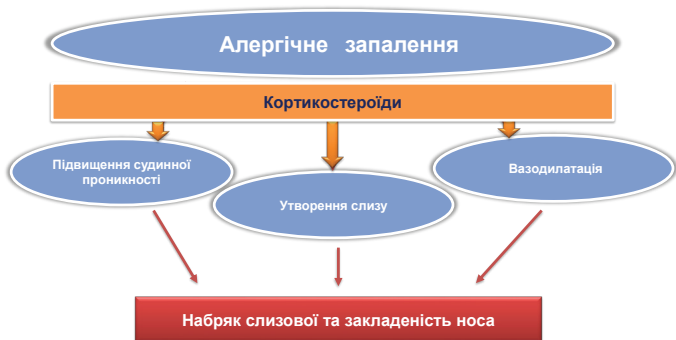


Огляд ефективності цетиризину (Цетрин) у лікуванні АР

- Незважаючи на те, що цетиризин був одним із перших АГП II, він є одним із найбільш вивчених і найпотужніших серед антигістамінних препаратів, що широко використовуються у всьому світі
- Використання цетиризину рекомендовано практично всіма міжнародними керівництвами для лікування АР, що базуються на даних доказової медицини
- Порівняння цетиризину з іншими АГП II, старими і новими, як правило, демонструє його більш сприятливий фармакологічний профіль і принаймні таку ж або вищу ефективність у зменшенні симптомів АР і поліпшенні якості життя пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР

Кортикостероїдні препарати⁽⁴¹⁻⁴⁹⁾

Головним фактором, що визначає ефективність терапії і прогноз захворювання є адекватність призначеного лікування саме алергічного запалення



Кортикостероїдні, КС (гормональні) препарати

- Група лікарських речовин з потужною антиалергічною, протинабряковою та протизапальною дією, яка реалізується через зв'язування діючої молекули із стероїдними рецепторами на клітинах різних тканин
- Ефект реалізується через гальмування синтезу більшості прозапальних цитокінів, TNF- α , GM-CSF, інгібіцію синтезу фосфоліпази A2
- Значно знижують активність клітин, що приймають участь у розвитку запалення, інгібують секрецію медіаторів еозинофілами і підсилюють їх апоптоз

КС першого покоління (гідрокортизон, преднізолон)

Недоліки

- короткочасність дії (до 4-6 годин)
- швидко всмоктуються через слизову оболонку в системний кровотік із значним системним впливом
- швидке виснаження наднирників (*с-м відміни*)
- вплив на орган зору (*особливо при введенні в товщу раковин*)

КС другого покоління

Синтетичні аналоги (дексаметазон, дексон)

Недоліки

- швидко всмоктуються через слизову в системний кровотік із значним системним впливом
- швидке виснаження наднирників (*с-м відміни*)

Принципи терапії АР ІКС

При виборі ІКС перевага надається **високій топічній активності та низькій системній biodоступності**

- Тривалість використання ІКС коливається **від 1–2 місяців** при інтермітуючому АР і **до 10–12 місяців** при персистуючому перебігу АР
- Препаратом **з доведеною безпекою** в плацебо-контрольованих дослідженнях **при тривалому застосуванні**, в тому числі у дітей із сезонним та цілорічним АР, є мометазону фуроат (Флікс)

Чим вища системна біодоступність, тим вища системна активність глюкокортикоїдних препаратів і відповідно вищий ризик системних побічних ефектів

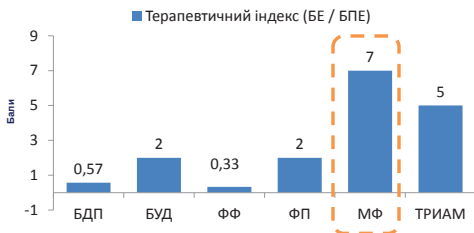
Глюкокортикоїдні препарати	Системна біодоступність
Дексаметазон	100%
Беклометазон	44%
Будесонід	31.4%
Мометазону фуроат	≤ 0,1%

Порівняння терапевтичних індексів ІКС

Був проведений **мета-аналіз** досліджень використання ЕКС при алергічному риніті

Для оцінки був розроблений **терапевтичний індекс (ТІ) для ЕКС**, що відображує **відношення ефективності до безпечності**

Порівняння терапевтичних індексів ЕКС – результати



Терапевтичний індекс, який відображає співвідношення ефективності та безпечності: **максимальний для мометазону фуруату**

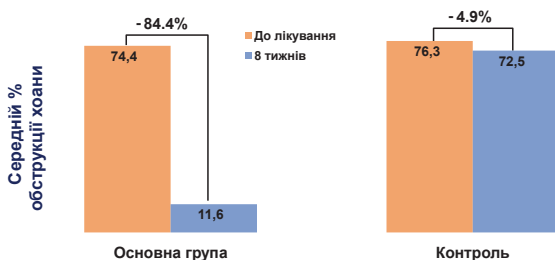
Принципи терапії АР ІКС

Не рекомендується застосовувати в лікуванні АР інтраназальні аерозолі, краплі з дексаметазоном, що мають стовідсоткову біодоступність (в тому числі в комбінації з антибіотиками)

У клінічних дослідженнях було показано, що використання назальних спреїв беклометазону протягом року викликало затримку росту дитини у порівнянні з плацебо

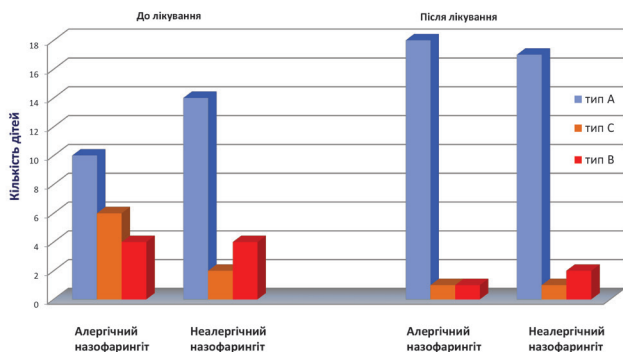
Вплив КС на ступінь гіпертрофії глоткового мигдалика у пацієнтів із АР

Мометазону фуроат зменшував розмір глоткового мигдалика на 84% через 8 тижнів лікування



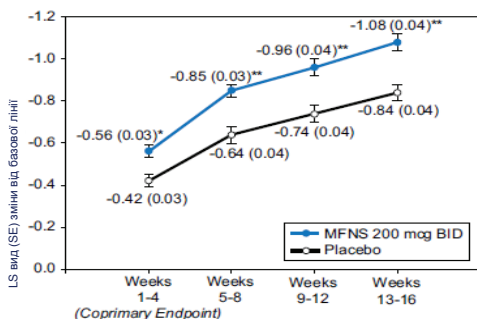
* Ступінь гіпертрофії глоткового мигдалика оцінювався гнучким ендоскопом як відсоток обтурації хоани
Основна група = МФ 100 мкг 1р (n=16); контроль (n=8)

Вплив КС на дисфункцію слухових труб у пацієнтів із АР



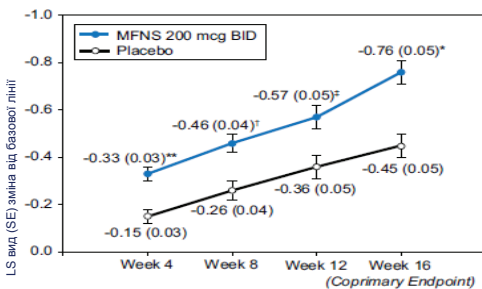
При вираженій закладеності носа **терапію рекомендується розпочати з ІКС**, оскільки ці препарати **ефективніші** ніж інші лікарські засоби **щодо усунення причин** закладеності носа — базового **алергічного запалення**

МФ достовірно перевершував плацебо в усуненні закладеності носа



- Оцінка ринореї та втрата нюху також демонстрували статистично більш високу ефективність у порівнянні з плацебо в усіх часових точках.

МФ достовірно зменшував розміри поліпів



LS вид (SE) зміна від базової лінії в середньому розмірі поліпу в певні періоди. Тиждень 16 є одним з первинних кінцевих точок. Тижні 4, 8 та 12 є вторинними кінцевими точками. MFNS 200 мкг BID перевищує плацебо протягом кожного періоду. * P < 0,0001; ** P = 0,0001; † p = 0,0006; ‡ p = 0,0013. AE = несприятливі події; BID = двічі на день; LS = метод найменших квадратів; MFNS = мометазону фураат назальний спрей; SE = стандартна помилка.

Переваги терапії ІКС

ІКС зменшують усі симптоми та можуть бути також ефективними у відношенні до очних симптомів, що супроводжують АР

Гіпертрофовані аденоїди також можуть зменшитись в розмірі при використанні ІКС

Застосування ІКС після аденотомії

У післяопераційному періоді при аденотомії **після епітелізації поверхні рани у носоглотці (через 2 тижні) доцільно продовжити лікування ІКС**

У багатьох випадках це дозволяє досягнути стійкої ремісії захворювання

Топічні кортикостероїди мометазону фуруату (Флікс®)

Переваги

- Потужний і швидкий протизапальний та протинабряковий ефект
- Ефективний у відношенні коморбідних станів (очні симптоми, поліпи, аденоїди, отит)
- Терапія МФ протягом року знижує кількість еозинофілів у слизовій оболонці у 2,6 рази
- Високий рівень безпеки

Недоліки

- Головний біль
- Носові кровотечі
- Не показані в ранньому періоді після оперативних втручань в носі

У рекомендаціях ARIA пропонується поетапний підхід до лікування АР:

- на 1-му етапі, відповідно до клінічного діагнозу, призначається терапія антигістамінними препаратами (АГП) та/або інтраназальними глюкокортикостероїдами (ІНГКС)
- на 2-му етапі визначається ступінь тяжкості захворювання, якщо діагноз АР у пацієнта стає очевидним

Персистуюче запалення при АР є постійно триваючим процесом навіть за відсутності симптомів, і саме воно повинно бути метою лікування

Тривалість захворювання на АР, ймовірно, потребує тривалого лікування

Ефективність та безпечність Хьюмеру, Цетрину, Фліксу є доведеною, що робить можливим їх тривале використання

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Лікарський засіб

Дозування

Іригаційна терапія сольовими розчинами

Хьюмер 150 для дітей (діти від 1 місяця до 7 років)	1-2 інстиляції 1-3 рази на день (в кожний носовий хід)
Хьюмер 150 для дітей (діти від 7 до 15 років)	2 інстиляції 2-4 рази на день (в кожний носовий хід)
Хьюмер 150 для дорослих (дорослі та діти з 15 років)	2-3 інстиляції 3-6 разів на день (в кожний носовий хід)

Інтраназальні кортикостероїди (спреї)

Флутиказону пропіонат	1 розпилення в кожную ніздрю 2 рази на день або 2 розпилення в кожную ніздрю 1 раз на день
Флунізолід	2 розпилення в кожную ніздрю 3 рази на день
Мометазону фураат (Флікс)	2 розпилення в кожную ніздрю 1 раз на день
Беклометазону дипропіонат	2 розпилення в кожную ніздрю 1 раз на день
Будесонід	1 розпилення в кожную ніздрю 1 раз на день (максимум – 4 рази на день)

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Лікарський засіб

Дозування

Пероральні антигістамінні препарати (2-ге покоління)

Цетиризин
(Цетрин)

10 мг 1 раз на день

Лоратадин

10 мг 1 раз на день

Фексофенадин та
псевдоефедрин

1 таблетка (60-120 мг) кожні 12 год
1 таблетка (180-240 мг) кожні 24 год

Лоратадин та
псевдоефедрин

1 таблетка (5-120 мг) кожні 12 год
1 таблетка (10-240 мг) кожні 24 год

Цетиризин та
псевдоефедрин

1 таблетка (5-120 мг) кожні 12 год

Фексофенадин

60 мг 3 рази на день або 180 мг
1 раз на день

Дезлоратадин

5 мг 1 раз на день

Дезлоратадин та
псевдоефедрин

1 таблетка (2,5-120 мг) кожні 12 год
1 таблетка (5-240 мг) кожні 24 год

Пероральні антигістамінні препарати (1-ше покоління)

Хлорфенірамін

4 мг кожні 4-6 год (максимум –
24 мг в день)

Дифенгідрамін

25-50 мг кожні 6-8 год

Клемастин

1,34 мг 3 рази на день

ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
Лікарський засіб	Дозування
Пероральні деконгестанти	
Псевдоефедрин	60 мг кожні 4-6 год 120 мг кожні 12 год 240 мг 1 раз на день
Інгібітори лейкотрієнів	
Монтелукаст натрію	10 мг
Інтраназальні антигістамінні засоби (спреї)	
Азеластину гідрохлорид	1-2 розпилення в кожную ніздрю 2 рази на день
Олопатадину гідрохлорид	2 розпилення в кожную ніздрю 2 рази на день
Інтраназальні стабілізатори опасистих клітин	
Кромолін натрію	1 розпилення в кожную ніздрю 3-6 разів на день
Інтраназальні антихолінергічні засоби	
Іпратропію бромід	2 розпилення в кожную ніздрю 2-3 рази на день 2 розпилення в кожную ніздрю 4 рази на день

ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
Лікарський засіб	Дозування
Антигістамінні засоби (очні краплі)	
Кетотифену фумарат	1 крапля кожні 8-12 годин (максимум 8 тижнів)
Азеластин	1 крапля 2 рази на день (максимум 8 тижнів)
Олопатадину гідрохлорид	1 крапля 1 раз на день
Олопатадину гідрохлорид 0,1%	1-2 краплі 2 рази на день із 6-8 годинним інтервалом (максимум 6 тижнів)
Стабілізатори опасистих клітин (очні краплі)	
Кромолін натрію 4%	1-2 краплі 4-6 разів на день
Лодоксаміду трометамін	1-2 краплі 4 рази на день
Недокроміл натрію 2%	1-2 краплі 3 рази на день

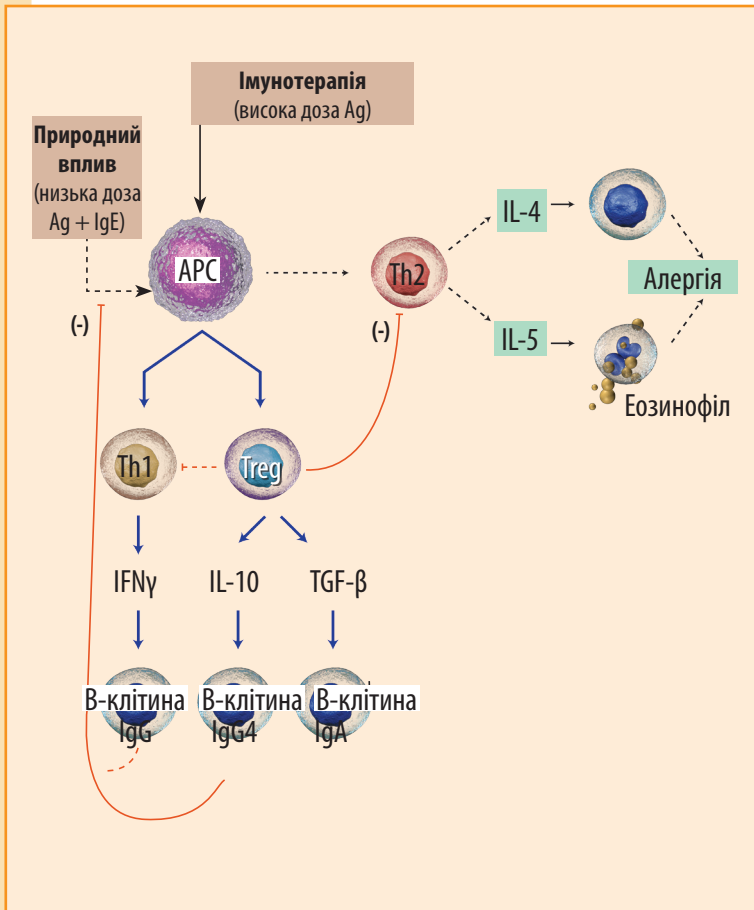
СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Специфічна імунотерапія (СІТ) має усі ознаки етіотропного лікування

Принцип СІТ полягає у введенні хворому причинних агентів (алергена або алергенів), які є етіологічним чинником захворювання, починаючи з їх субпорогових доз, що не викликають клінічних проявів захворювання, з поступовим підвищенням доз і збільшенням інтервалу між введенням алергенів

Найбільш ефективною і безпечною є методика сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ), яка виконується самим пацієнтом вдома

Можливі механізми дії підшкірної імунотерапії^(4,6,26,27)



Хірургічне лікування^(50,51)

Хірургічне лікування АР як самостійний метод не застосовується

Покази до нього уточнюються за допомогою ендоскопії та оцінки функції носового дихання до та після анемізації слизової оболонки носа, коли реалізований потенціал можливостей консервативного лікування

Покази до хірургічного втручання при АР виникають у таких випадках:

- коли можливості консервативного лікування не дозволяють поліпшити носове дихання (необхідність використовувати деконгестанти)
- при незворотних (фіброзна або сосочкова) формах гіпертрофії носових раковин, які виникли на фоні АР
- аномалії носових структур
- медикаментозний риніт
- коморбідний поліпоз

При хірургічному лікуванні хворих на АР слід дотримуватися принципів функціональності та мінімальної інвазивності. Операція в цьому випадку має бути виконана на фоні медикаментозної терапії. Перевага надається малоінвазивним ендоскопічним методикам:

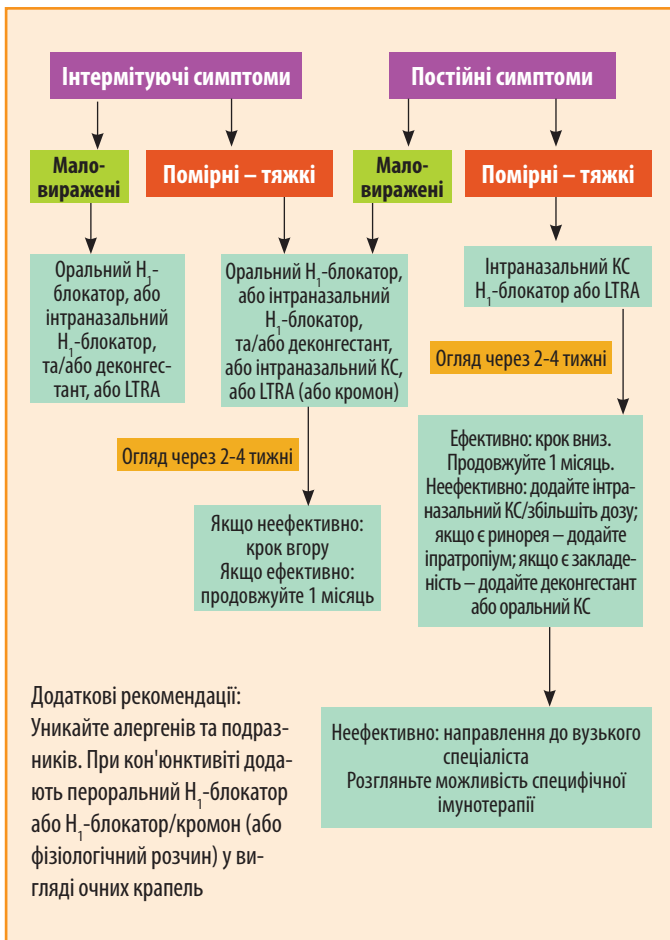
- підслизова лазерна, ультразвукова або класична вазотомія
- FESS

Сучасні хірургічні технології дозволяють нормалізувати носове дихання, ліквідувати аномалії внутрішньоносових структур, а за необхідності – відновити нормальний дренаж, аерацію пазух та видалити патологічно змінені тканини. Однак позитивний результат навіть такої функціональної операції при відсутності адекватної фармакотерапії АР буде лише частковим і нетривалим

Порядок додавання лікарських засобів, який базується на симптомах^(4,12,24)

Послідовність	Обструктивні симптоми носа	Ринорея без обструкції	Коморбідна персистуюча астма
1-й	Інтраназальний кортикостероїд (КС)	Антигістамінний засіб	Інтраназальний кортикостероїд
2-й	Антигістамінний засіб +/- деконгестант	Інтраназальний кортикостероїд	Інгібітори лейкотрієнів або антигістамінні засоби, деконгестант
3-й	Інгібітори лейкотрієнів	Інгібітори лейкотрієнів	Якщо інтраназальний кортикостероїд використовувався раніше, слід додати антигістамінний засіб
4-й	Інтраназальний антигістамінний засіб	Інтраназальний антигістамінний засіб	Інтраназальний антигістамінний засіб
5-й	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин	Інтраназальний стабілізатор опасистих клітин
6-й	Інтраназальні антихолінергічні засоби	Інтраназальні антихолінергічні засоби	Інтраназальні антихолінергічні засоби

Лікування АР^(4,17,24)



Бібліографія

1. Pawankar R, Mori S, Ozu C, et al. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2011;1:157-167.
2. Mims J. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:S18-S20.
3. Allergic Rhinitis [Internet] 2016 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://www.ecarf.org/en/information-portal/allergic-diseases/allergic-rhinitis/>
4. Akdis C, Hellings P, Agache I. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology;2015.
5. Navarro A, Colás C, Antón E, et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: *Alergológica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:2:7-13.
6. Illustrations by Built by Doctors, Ltd.
7. Sheikh J, Kaliner M, et al. Allergic Rhinitis [Internet] 2011 [updated 2011 Sep 2, cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/134825-overview>
8. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th ed. World Health Organization;2011.
9. Rhinitis Codes for ICD-10 [Internet] 2014 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20Management/finances-coding/rhinitis-codes-ICD10.pdf>
10. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (The) ICD-10, Volume 1: Tabular List. 2nd ed. WHO. 2016.
11. Rondón C, Fernandez J, Canto G, et al. Local Allergic Rhinitis: Concept, Clinical Manifestations, and Diagnostic Approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-371.
12. Scadding G, Walker S. Poor asthma control? – then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):222-228.
13. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 19-42. 2008.
14. Seidman MD, Gurge, RK, Lin SY, Shcwarz SR, Baroody FM, Bonner Jr, et al. Clinica Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1 Suppl):S1-43.
15. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(Suppl 1):S3.
16. Allergic rhinitis [Internet] 2016 Feb 15 [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Rhinitis---allergic/Pages/Causes.aspx>
17. Min Y. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010 April;2(2):65-76.
18. Patch Testing [Internet] 2016 [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://lagunanigueldermatology.com/patch-testing/>
19. Popescu F. Mediators involved in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Romanian Journal of Rhinology*. 2012 Apr-Jun;2:6.
20. Larché M, Akdis C, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Reviews*.2006 Oct;6.
21. Rondón C, Campo P, Toghias A, et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1460-7.
22. Sheikh J, Kaliner M. Allergic Rhinitis Clinical Presentation [Internet] 2016 [updated 2016 Nov 22, cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/134825-clinical>
23. Mushlin S, Greene H. Decision Making in Medicine. 3rd ed. Mosby;2010.
24. DeGuzman D. Allergic Rhinitis. Regents of the University of Michigan;2013.
25. Allergic Rhinitis [Internet] 2016 [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://www.bergerhenryent.com/allergic-rhinitis/>
26. Taher Y, Henricks P, van Oosterhout A. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. *Libyan J Med*. 2010;5:5303.
27. Fujita H, Soyka M, Akdis M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*. 2012;2:2.

28. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4. 29. "Management of Allergic Rhinitis in the WorkingAge Population," Evidence Report/Technology sssessment, Number 67, Agency for Healthcare Research and Quality, No. 03E013, January 2003. Wallace et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2): S184. 30. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 62(85): 17-25. 31. Адаптировано: Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8–160. 32. ARIA2008 Teaching Slides. <http://www.whiar.org/slides/aria.ppt>. Last accessed 30/04/08. 33. Rizzo Ja et al *Am J Rhinol*. 2006; 20(3); p. 243-247. 34. Riechelmann H *Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan, 18 (5): p.291-299. 35. Bernstein IL *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jan; 105: p.39-44. 36. Humer sea water: new products' and packages' evaluation Qualitative research report, 2012, December, Lithuania, RAIT Uργο healthcare). 37. The Clinical Use of Cetirizine in the Treatment of Allergic Rhinitis. Luo Zhang , Lei Cheng , Jianguo Hong. *Pharmacology* 2013;92:14–25. 38. Преимущества блокаторов H1-рецепторов с низким объемом распределения. J-P. Tillement. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Paris XII, Paris, France. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. № 4 (73) 2014. 39. Lee C.-F., Sun H.-L., Lu K.-H., Ku M.-S., Lue K. H. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis (*Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20: 493-499). 40. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology*. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). 41. Lee Laurie A., Sterling R., Maspero J. et al. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent chil-dren with perennial allergic rhinitis. 2014. *J. Allergy Clin Immun. PRACT*. 42. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 2015, Vol. 152(1S) p.16. 43. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 49(3):272-80 2011. 44. Адаптировано из Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 49(3):272-80 2011. 45. Lee Laurie A., Sterling R., Maspero J. et al. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. 2014. *J. Allergy Clin Immun. PRACT*. 46. Nsouli et al. *ACAAI*, 2007. Abstract #P248. 47. Bing Zhou et al., Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International Forum of Allergy & Rhinology*, Vol. 6, No. 1, January 2016, p. 88-94. 48. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 2015, Vol. 152(1S) p.16. 49. Bing Zhou et al., Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International Forum of Allergy & Rhinology*, Vol. 6, No. 1, January 2016, p. 88-94. 50. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012(50):32. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Cezmi A. Akdis, Peter W. Hellings, Ioana Agache. 2015.-p. 422//. 51. http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf

Для нотаток

Примітка: авторський колектив і видавець зробили все можливе, щоб ця книга була точною, актуальною і відповідала прийнятим стандартам на момент публікації.

Автори, редактори і видавець не несуть відповідальності за помилки або упущення, а також за наслідки від застосування цієї книги, і не дають жодних гарантій щодо змісту книги. Будь-які лікувальні методики, описані в цій книзі, повинні застосовуватися читачами відповідно до професійних стандартів лікування, які використовуються з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів і виходячи з конкретної клінічної ситуації. Рекомендуємо читачеві завжди перевіряти інформацію щодо препаратів за затвердженими інструкціями для виявлення можливих змін у рекомендаціях щодо дозування і протипоказань. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, яким призначають нові препарати або засоби, які використовуються нечасто. Дозвіл на копіювання елементів для особистого користування або використання пацієнтами надається ТОВ «Доктор-Медіа-Груп».

© 2018  All rights reserved.

© ТОВ «Доктор-Медіа-Груп». Укладання, оформлення та дизайн, 2018.

ISBN: 978-617-7484-06-5

Усі права захищені. Ця інформація захищена авторським правом. Жодна частина не може бути відтворена, збережена в пошуковій системі або передана у будь-якій формі та будь-якими засобами, електронними, механічними, друкованими, записом або іншим чином, без письмового дозволу редакції.

Підписано до друку 10.04.2018 р.
Формат 70х100 1/32.
Тираж 7000 пр. Зам. № 10042018-001

Видавець:
ТОВ «Доктор-Медіа-Груп»
04074, м. Київ, вул. Жашківська, 20

Свідоцтво про внесення до
Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 4675 від 16.01.2014 р.

Надруковано з готових фотоформ
ТОВ «Видавничий Будинок «Аванпост Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурікова, 3.

