

Mark S. Dykewicz, Dana V. Wallace, Fuad Baroody, et al.

Лікування сезонного алергічного риніту

Оновлене керівництво 2017 р., що ґрунтується на доказовій базі

Мета перегляду керівництв

Алергічний риніт (АР) є поширеною патологією, що обумовлює значний, часто недооцінений тягар для індивідуального та суспільного здоров'я (див. розділ «Тягар, обумовлений хворобою»). Керівні принципи переглядають з метою покращення надання медичної допомоги пацієнтам з АР, реагуючи на впровадження нових методів лікування, ґрутуючись на наявних додаткових дослідженнях, в яких порівнюють різні методи лікування; беручи до уваги більш стандартизовані, доказові методи, проводять аналіз даних і розробляють рекомендації [1–4].

Це оновлене керівництво з сезонного АР (САР) є орієнтованим на спеціалістів, які займаються даною проблемою. Метою цього керівного документа є висвітлення можливих шляхів поліпшення якості надання медичної допомоги для лікарів, які опікуються хворими з АР, а також скорочення необґрунтованих витрат і лікувальних процедур. Наголошується, що при складанні оцінок і рекомендацій робочою групою використовувався доказовий метод; цей документ призначений для надання рекомендацій фахівцям охорони здоров'я з приводу лікування дорослих і підлітків (віком 12–15 років) з АР. Незважаючи на те що чимало з цих методів лікування схвалені для дітей молодшого віку, застосування рекомендацій у дітей з АР частково спирається на екстраполяцію даних з досліджень у дорослих, і тому вони є менш надійними. Рекомендації, наведені в цьому документі, не можуть бути придатними для всіх популяцій пацієнтів з АР і не мають замінювати індивідуалізованого підходу до хворого з відповідною клінічною оцінкою. Незважаючи на те що критеріями включення до аналізованих досліджень були випадки АР зі ступенем тяжкості перебігу від легкого до важкого, до досліджень, які відповідали всім критеріям включення, переважно увійшли пацієнти з помірним і тяжким перебігом САР. Тому ці висновки не можуть застосовуватися до пацієнтів з легким перебігом САР. Розвиток методів лікування і отримання нових даних передбачає наступний

перегляд цих рекомендацій. Основні питання, розглянуті в рамках цього систематичного огляду САР, наведені на панелі 1.

Панель 1

Основні питання, що розглядаються в рамках цього систематичного огляду САР

1. Чи існує будь-яка клінічна перевага застосування комбінації пероральних антигістамінних препаратів (АГП) та інтраназальних глюкокортикостероїдів (ГКС) у порівнянні з монотерапією інтраназальними ГКС для початкового лікування САР з помірним і тяжким перебігом у пацієнтів віком від 12 років?
2. Як можна порівняти монотерапію і інтраназальні ГКС з точки зору клінічної користі для початкового лікування помірнотяжкого та важкого перебігу САР у пацієнтів віком від 15 років?
3. Чи існує будь-яка клінічна перевага застосування комбінованої терапії інтраназальним ГКС і інтраназальним АГП у порівнянні з монотерапією будь-яким з цих препаратів для початкового лікування помірнотяжкого та важкого САР у пацієнтів віком від 12 років?

Тягар, обумовлений хворобою

Тягар, обумовлений АР, є значним. За даними опитування, що потребує лікарського підтвердження діагнозу, поширеність АР у США серед дорослих становить 14%, серед дітей – 13% [7]. Негативний вплив на якість життя пацієнтів може полягати в порушенні фізичної та соціальної діяльності, денній сонливості та втомі, дратівливості, депресії та дефіциті уваги, погіршенні пам'яті та здатності до навчання, зниженні продуктивності праці, сексуальній дисфункції та розладах дихання під час сну [7–11]. У пацієнтів з АР реєструють приблизно вдвічі більші витрати на ліки та в 1,8 раза більшу кількість візитів до лікарів у порівнянні з відповідним контролем [12]. Встановлено, що відсутність лікування, недостатнє лікування, а також відсутність прихильності до терапії призводять до збільшення витрат [13]. Ускладнення АР поглиблюють тягар, обумовлений захворюванням; до них належать головні болі, очні симптоми (свербіння, слезотеча, почервоніння, набряк), біль

у вусі та кашель. Епідеміологічні дослідження постійно констатують, що АР є незалежним фактором ризику розвитку бронхіальної астми (БА). Дані опитувань у США свідчать, що 38% пацієнтів з АР мають БА і до 78% пацієнтів з БА мають АР [14].

Визначення АР

АР — IgE-опосередковане запальне захворювання, яке характеризується одним або кількома з наступних симптомів: закладеність носа, ринорея (передня і задня), чихання та свербіж [3, 4]. Основні поради щодо ведення пацієнтів наведені на панелі 2.

Панель 2

Основні поради щодо ведення пацієнтів

Для початкового лікування назальних симптомів САР у хворих віком від 12 років практикуючий лікар:

- у повсякденній практиці має віддавати перевагу монотерапії інтраназальними ГКС, а не комбінації інтраназальних ГКС з пероральними АГП;
- має віддавати перевагу призначенню інтраназальних ГКС перед антагоністами лейкотрієнових рецепторів (АЛР; у пацієнтів віком від 15 років);
- у разі помірно-тяжких і тяжких симптомів можна рекомендувати комбінацію інтраназального ГКС і інтраназального АГП.

Класифікація АР

Класифікування АР за декількома характеристиками дає змогу визначати фенотип АР для клінічних досліджень і допомогти у виборі найбільш оптимальних стратегій лікування для конкретного пацієнта.

АР може бути класифікований за:

- часовою ознакою та зв'язком з впливом провокуючого алергена;
- частотою та тривалістю симптомів і/або
- тяжкістю.

За часовою ознакою АР може бути:

- сезонним (наприклад, внаслідок дії пилку);
- цілорічним (експозиція алергенів упродовж усього року, наприклад, кліщі домашнього пилу);
- епізодичним (внаслідок впливу алергенів, з якими пацієнт зазвичай не контактує в помешканні або в умовах виробництва, наприклад, відвідування будинків, де є домашні тварини, якщо в домі пацієнта їх немає) [3, 4].

У США АР традиційно класифікують як сезонний АР (САР) або цілорічний АР (ЦАР) — категорії, які використовує Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) для регулювання при схваленні препаратів для лікування АР. FDA визнає, що САР і ЦАР мають спільні патофізіологічні механізми та прояви ураження органів-мішеней, при цьому відмінності між ними переважно визначаються причиною та тривалістю захворювання [15]. Цей поділ на САР і ЦАР має певні обмеження (наприклад, у більшості помірних кліматичних зон хворі із сенсibiliзацією до пилку мають прояви САР у період пилкування відповідних рослин, тоді як у певних зонах з теплим/тропічним кліматом сенсibiliзовані до пилку пацієнти можуть

мати симптоми ЦАР упродовж цілорічного сезону пилкування). Клінічні відмінності між САР і ЦАР можуть бути менш вираженими, коли пацієнти з полісенсibiliзацією мають і САР, і ЦАР [3, 15].

Частота виникнення симптомів

Симптоми АР можуть бути періодичними (< 4 днів на тиждень або < 4 тиж на рік) і постійними (> 4 днів на тиждень та > 4 тиж на рік) [16]. Однак ця класифікація є умовною. Наприклад, АР у пацієнта, який має симптоми впродовж 3 днів на тиждень упродовж усього року, буде класифікований як інтермітуючий, хоча він дуже нагадуватиме постійний АР. Згідно з цим визначенням деякі пацієнти можуть мати постійні симптоми, пов'язані з САР, або періодичні симптоми при ЦАР.

Тяжкість перебігу

Ступінь тяжкості АР може бути класифікований як легкий (якщо симптоми наявні, але не порушують якість життя), або більш тяжкий (якщо симптоми є досить вираженими, щоб порушувати якість життя) [3, 4, 16]. До факторів, які можуть обумовити зарахування захворювання до тяжкого ступеня, належать: порушення сну, щоденної діяльності, фізичної активності або відпочинку; зниження здатності до навчання чи трудової діяльності [7].

Огляд методів лікування АР

Лікування АР полягає у контролі навколишнього середовища, фармакотерапії та алерген-специфічній імунотерапії. Цілковите уникнення контакту з алергеном при САР неможливе, а зменшення його впливу за рахунок обмеження часу перебування на вулиці є загалом небажаним і часто нереальним. Фармакологічна терапія охоплює АГП (інтраназальні та пероральні), деконгестанти (інтраназальні та пероральні), ГКС (інтраназальні та пероральні), інтраназальний кромолін, інтраназальні антихолінергічні засоби та пероральні АЛР.

Питання 1

Клінічні особливості та передумови

Для терапії пацієнтів з АР лікарі часто використовують комбіновану терапію. Однією з поширених комбінацій є додавання перорального АГП до інтраназального ГКС у разі персистенції симптомів, на тлі використання інтраназального ГКС. Дані оновлених практичних керівництв з діагностики та лікування АР, наданих Об'єднаною робочою групою з практичних керівництв (The Joint Task Force on Practice Parameters; JTFPP), свідчать, що така комбінація не забезпечує клінічних переваг у порівнянні з монотерапією інтраназальними ГКС, але вона може бути корисною для усунення певних симптомів у окремих пацієнтів [4]. У більш пізніх клінічних практичних рекомендаціях не рекомендується додавати пероральний АГП до інтраназального ГКС, навіть за поганого контролю симптомів, оскільки додаткові клінічні

переваги є малоімовірними [3, 83]. Таким чином, як підтверджують опубліковані дані, необхідна додаткова оцінка цього питання для надання кращих рекомендацій лікарям щодо оптимального ведення пацієнтів, які приймають інтраназальні ГКС, але симптоми в яких погано контролюються.

Питання щодо терапії

Чи існує будь-яка клінічна перевага від застосування комбінації перорального АГП та інтраназального ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальним ГКС для початкового лікування САР у пацієнтів віком від 12 років?

Резюме аналізу

Для лікування САР у пацієнтів віком від 12 років немає клінічних переваг від застосування комбінації перорального АГП та інтраназального ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальним ГКС.

Дослідження, використані для оцінки й аналізу

Виявлено 8 досліджень [61–69] з цього клінічного питання, але 3 з них [62–64] були вилучені, оскільки дані, наведені в статтях, не могли бути використані для аналізу. Brooks et al. [64] навели зміну середнього значення вираженості симптомів лише у вигляді стовпчикової гістограми. Can et al. [62] наводили середні значення та їх відхилення. Modgill et al. [63] ілюстрували зміну денних і нічних симптомів у вигляді прямокутних діаграм і точкових графіків.

Резюме систематичного огляду та оцінки якості досліджень

Не було встановлено статистично достовірної переваги від застосування комбінації перорального АГП та інтраназального ГКС при будь-яких критеріях оцінки ефективності в будь-якому з аналізованих досліджень.

Коментар експерта

Цей систематичний огляд стосується тільки лікування САР у пацієнтів віком від 12 років. Лікування ЦАР у будь-якій віковій групі не вивчалось. Крім того, включені дослідження можуть мати недостатню силу доказів, щоб підтвердити відсутність ефекту від зазначеної комбінації. У дослідженні Benincasa і Lloyd [67] було виявлено незначну тенденцію до зменшення вираженості очних симптомів на тлі комбінованої терапії. Крім того, конкретно питання про наявність переваг від додавання перорального АГП у пацієнтів з залишковими симптомами, незважаючи на застосування відповідних доз інтраназальних ГКС, не розглядалось у 4 з 5 вищезгаданих посилань. У зв'язку з цим існуючі докази не заперечують, але й методологічно не підтверджують висновок про те, що за наявності залишкових симптомів САР у пацієнтів на тлі використання інтраназального ГКС немає клінічних переваг від додавання перорального АГП. Крім того, відсутність переваг такої комбінації підтверджує рекомендацію про перехід на інтраназальний ГКС у пацієнтів, у яких застосування перорального АГП виявилось неефективним, на противагу призначенню

додаткового препарату. Для підтвердження цих висновків потрібне проведення додаткових досліджень з відповідними дизайном і силою доказів.

Питання 2

Клінічні особливості та передумови

При вирішенні питання терапії АР лікарі можуть обирати з декількох видів монотерапії, у тому числі пероральними препаратами (одним з варіантів є АЛР пероральний монтелукаст), або інтраназальними засобами (наприклад, інтраназальними ГКС). У попередніх оновлених практичних керівництвах JTFPP з діагностики та лікування АР зазначено, що пероральні АЛП є ефективними для лікування САР і ЦАР, проте, за даними 2 досліджень, їх ефективність виявилась меншою, ніж інтраназальних ГКС [4]. У більш недавніх практичних клінічних рекомендаціях зазначено, що лікарі не повинні призначати АЛР як первинну терапію пацієнтам з АР і що інтраназальні ГКС є ефективнішими, ніж АЛР щодо діапазону симптомів алергії [3].

Питання щодо терапії

Як можна порівняти монтелукаст з інтраназальними ГКС з точки зору клінічної користі у пацієнтів з помірно тяжким і тяжким перебігом САР віком від 15 років?

Резюме аналізу

Якщо порівнювати монтелукаст з інтраназальними ГКС у пацієнтів з САР віком від 15 років, інтраназальні ГКС є ефективнішими щодо усунення назальних симптомів.

Дослідження, використані для оцінки й аналізу

Критеріям аналізу відповідали 5 досліджень [70–74].

Резюме систематичного огляду та оцінки якості досліджень

Встановлена статистично значуща клінічна перевага застосування інтраназальних ГКС у порівнянні з монтелукастом на основі зниження вираженості назальних симптомів у досліджуваній популяції.

Рекомендація для практикуючих лікарів

Наступні клінічні рекомендації є комбінованим експертним висновком робочої групи, JTFPP і захисників інтересів пацієнтів на основі висновків аналізу GRADE. Висновки, зроблені експертами, являють собою синтез аналізу даних GRADE, поєднаних з колективними знаннями та досвідом залучених груп. Коли не вдавалося дійти повної згоди, використовували метод Delphi.

Коментар експерта

Систематичний огляд доказів показав, що інтраназальні ГКС є ефективнішими, ніж монтелукаст, щодо полегшення назальних симптомів при САР, хоча в дослідженні Nathan et al. [72] покращення чисельного показника кількості днів без симптомів (якість життя) не досягло статистичної значущості. Незважаючи на те що в літературі не існує повної згоди щодо порогового значення для клінічно значущої різниці між методами лікування, робоча група та JTFPP оцінили, що для первинної кінцевої

точки TNSS у всіх дослідженнях виявлені відмінності були клінічно значущими відповідно до нещодавно опублікованих критеріїв [86]. Деякі пацієнти не переносять або не застосовують призначені інтраназальні ГКС і віддають перевагу пероральним засобам, таким як АЛР (окремо або в поєднанні з пероральними АГП), незважаючи на те, що вони є менш ефективними [87, 88].

У пацієнтів, у яких паралельно діагностовано БА, АЛР можуть призначатися в першу чергу для лікування БА та бути корисними для усунення симптомів САР; однак АЛР не є оптимальним препаратом для лікування САР. Монтелукаст має специфічну мішень, рецептор CysLT1 для цистеїнових лейкотрієнів (лейкотрієни C4, D4 та E4). Серед хворих на БА є субпопуляції пацієнтів, які є сильними продуцентами цистеїнових лейкотрієнів, і вони можуть краще реагувати на монтелукаст, ніж на інтраназальні ГКС [89]. Можна припустити (хоча це й не доведено), що аналогічним чином серед хворих з АР можуть бути субпопуляції, які є сильними продуцентами цистеїнових лейкотрієнів і які можуть бути більш чутливими до монтелукасту; хоча цю можливість ставить під сумнів виявлення в носі рецептора CysLT2, щодо якого монтелукаст не є активним і який є яскраво представлений у тканинах носа [90]. Дослідження, переглянуті в цьому систематичному аналізі, конкретно не дають відповідь на питання: «Чи корисним є додавання монтелукасту, якщо не вдається досягти повного контролю симптомів за допомогою інтраназальних ГКС?»

Питання 3

Клінічні особливості та передумови

В оновлених керівництвах з риніту експертів робочої групи JTFRR 2008 р. [4] (і оригінальних керівництвах з риніту JTFRR 1998 р.) зазначається високий рівень доказів того, що інтраназальні ГКС є найефективнішим класом лікарських засобів щодо контролю симптомів АР (див. резюме 74 оновлених керівництв з риніту 2008 р. [4]) і що інтраназальні АГП можуть розглядатися як засоби першої лінії для лікування алергічного та неалергічного риніту (див. резюме 65 оновлених керівництв з риніту 2008 р. [4]), але вони загалом є менш ефективними, ніж інтраназальні ГКС для лікування АР (див. резюме 69 оновлених керівництв з риніту 2008 р. [4]).

У документі 2008 р. також зазначено, що на основі обмежених даних, які свідчать про перевагу одночасного призначення інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС, можна розглядати доцільність одночасного застосування зазначених препаратів в окремих пристроях (див. резюме 65–69 оновлених керівництв з риніту 2008 р. [4]). Проте ефективність застосування інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС в одному пристрої, у порівнянні з монотерапією будь-яким з цих агентів, на момент публікації оновлених керівництв з риніту 2008 р. не вивчалась.

Тим часом були опубліковані дослідження, в яких порівнювали ефективність комбінації азеластину, та інтраназального ГКС що застосовувались в одному пристрої, з монотерапією одним з цих препаратів. У одному додатковому дослідженні порівнювали використання одночасно 2 препаратів у окремих пристроях як додаток до монотерапії кожним із зазначених засобів. Ці нові дослідження дають змогу відповісти на поставлене питання за допомогою аналізу GRADE, наведеного нижче.

Питання щодо терапії

Чи існує будь-яка клінічна перевага від використання комбінації інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальними ГКС для початкової терапії назальних симптомів САР у пацієнтів віком від 12 років? Чи існує будь-яка клінічна перевага від використання комбінації інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальними АГП для початкової терапії назальних симптомів САР у пацієнтів віком від 12 років?

Резюме аналізу

Видається, що є клінічна перевага від застосування комбінації інтраназальних АГП [91] і інтраназальних ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальними ГКС, доказом чого є зменшення загальної оцінки назальних симптомів. Аналогічно, існує клінічна перевага від застосування комбінації інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС у порівнянні з монотерапією інтраназальними АГП, доказом чого є зменшення загальної оцінки назальних симптомів. В одному дослідженні було виявлено зменшення вираженості очних симптомів і поліпшення якості життя, хоча це не було основною кінцевою точкою. Основними несприятливими ефектами, виявленими в разі застосування комбінованої терапії, були головний біль, гіркий присмак у роті та носові кровотечі; комбінація препаратів спричиняла більше побічних ефектів, ніж монотерапія інтраназальними АГП або інтраназальними ГКС. Практикуючим лікарям слід з'ясовувати у пацієнта, чи підвищило частоту несприятливих подій додавання інтраназальних АГП.

Дослідження, використані для оцінки та синтезу

Цьому питанню було присвячено 5 актуальних досліджень. Усім учасникам цих досліджень був встановлений діагноз САР [75–78].

У дослідженні Hampel et al. [75] також визначали загальну оцінку очних симптомів, тоді як у дослідженнях, проведених Ratner et al. [77], визначали RQLQ, а дослідження Meltzer et al. [76], Ratner et al. [77] і Hampel et al. [75] також звітували про всі побічні ефекти. Для всіх первинних кінцевих точок цих досліджень лікування інтраназального ГКС із сольовим розчином і азеластином було ефективнішим у порівнянні з лише інтраназального ГКС із сольовим розчином.

Резюме систематичного огляду та оцінки якості залучених досліджень

Існує статистично значуща клінічна перевага щодо загального зниження вираженості назальних

ЩОБ АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ НЕ ВІДПРАВИВ У НОКАУТ



ГЛЕНСПРЕЙ АКТИВ – ВДАЛА КОМБІНАЦІЯ ПРОТИ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ!

[illegible]

симптомів при використанні комбінації інтраназальних АГП і інтраназальних ГКС, але зі збільшенням частоти побічних ефектів.

Коментар експерта

На відміну від комбінованої терапії інтраназальними ГКС і пероральними АГП (Питання 1), яка не продемонструвала додаткових клінічних переваг, комбінована терапія інтраназальними ГКС і інтраназальними АГП (вивчалось застосування в одному пристрої) забезпечує більшу користь, ніж монотерапія САР у досліджуваній популяції (віком від 12 років). Робоча група та JTFRP дійшли висновку, що для первинної кінцевої точки TNSS виявлені відмінності є клінічно значущими відповідно до нещодавно опублікованих критеріїв [86]. Однак, щодо якості життя, оцінюваної за допомогою показника RQLQ у плацебо-контрольованих дослідженнях з використанням як клінічно значущої різниці порогового показника 0,5, комбінована терапія не демонструвала стабільно клінічно значущих переваг у порівнянні з монотерапією. Комбінована терапія демонструвала більшу ефективність щодо покращення загальної оцінки очних симптомів у порівнянні з флютиказоном або плацебо, але не з азеластином [75, 76, 78].

Загалом, кількість побічних ефектів у 6 зазначених дослідженнях була низькою. Найбільш поширеною побічною дією було спотворене відчуття смаку, яке частіше розвивалось у разі застосування азеластину в порівнянні з комбінованим препаратом інтраназального АГП і інтраназального ГКС у 4 з 6 досліджень, його частота коливалась від 2,1% до 13,5% у пацієнтів, що застосовували азеластин і комбінований препарат інтраназального АГП і інтраназального ГКС [75–78].

Раніше опубліковані керівництва [3, 4, 6, 83] розглянули ці питання, використовуючи ті самі посилання. У всіх керівництвах, крім AHRQ, рекомендувалося додавати інтраназальні ГКС до інтраназальних

АГП або інтраназальні АГП до інтраназальних ГКС для кращого контролю симптомів. AHRQ дійшли висновку, що використання монотерапії або комбінованої терапії є однаково ефективним, і тому рекомендує монотерапію. Використовуючи інший аналітичний підхід, JTFRP та інші групи зі складання рекомендацій дійшли висновку, що є високоякісні докази на користь застосування комбінації інтраназальних ГКС і інтраназальних АГП.

Висновки

Таким чином, з нашого огляду конкретних стратегій лікування АР можна зробити наступні висновки. Коли розглядається монотерапія, інтраназальні ГКС є ефективнішими, ніж АЛР. Коли пацієнт вже приймає інтраназальні ГКС, але його стан недостатньо контролюється, розглядають можливість додавання АГП, найкращою додатковою терапією є інтраназальні АГП, а не пероральні, хоча частота несприятливих ефектів при такому поєднанні вища, ніж при застосуванні лише інтраназальних ГКС. Цей систематичний і аналітичний звіт не робить жодних висновків щодо пероральних АГП як засобів початкової терапії САР або лікування персистуючого АР або САР з легким перебігом. Цей систематичний огляд також висунув на перший план необхідність проведення добре продуманих, неупереджених, з відповідною силою доказів досліджень фармакотерапії АР, в яких би клінічні відмінності були б мінімальними для оцінки ефективності та частоти побічних ефектів.

Список літератури — у редакції.

Реферативний огляд статті M.S. Dykewicz et al. «Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update»

підготувала Євгенія Канивець.

Ann Allergy Asthma Immunol (2017).

Повну версію дивіться на сайті <https://www.aaaai.org>