

# ДЕЗЛОРАТАДИН У СУЧАСНІЙ СИСТЕМІ ПЕРОРАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ: ВАРТИЙ ВИБІР ДЛЯ НАЛЕЖНОГО ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ю. І. Фещенко<sup>1,A,F</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>\*,2,E</sup>, М. О. Полянська<sup>1,C</sup>, С. Г. Опімах<sup>1,B,C,D</sup>,  
С. В. Зайков<sup>2,C,E</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

**Резюме.** Алергічні захворювання мають широку розповсюдженість, а їх різноманітні симптоми є виснажливими для пацієнтів. Патогенетичні механізми, що призводять до симптомів, як-от вазодилатація, підвищена проникність судин, набряк та почервоніння тканин, скорочення гладких м'язів, стимуляція сенсорних нервів (що спричиняє свербіж або легкий біль) та вироблення слизу, переважно обумовлені впливом медіатора гістаміну. Від 1937 року перше півсторіччя пошуку і розробки ліків від алергії призвело до появи антигістамінних препаратів першого покоління з неприйнятним профілем безпеки, токсичних для центральної нервової та серцево-судинної систем. Натепер у клінічній практиці доступні неседативні антигістамінні препарати другого покоління та їх метаболіти, серед котрих дезлоратадин має привабливі профілі ефективності/безпеки та ціна/ефективності. Дезлоратадин є препаратом вибору при всіх формах алергічного риніту, кон'юнктивіту та кропив'янки у дорослих та дітей. Терапія дезлоратадином забезпечує швидке, ефективне та стійке полегшення симптомів при алергічних захворюваннях та проявляє адитивну протизапальну активність. Дезлоратадин забезпечує хороший профіль безпеки та переносимості без клінічно значущого фармакокінетичного впливу їжі, ліків або взаємодії з цитохромом P 450 3A, не має антихолінергічної активності, седативного ефекту, не викликає когнітивних чи психомоторних порушень. Таким чином, дезлоратадин відповідає всім критеріям ефективності, безпеки та економічної доцільності для антигістамінних препаратів. Простий у використанні та доступний за ціною дезлоратадин у формі таблеток, що диспергуються у порожнині рота, є вартим вибором для належного лікування алергічних захворювань, особливо у педіатричній практиці.

**Ключові слова:** алергічні захворювання, гістамін, H1-антигістамінні препарати, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, кропив'янка, дезлоратадин, таблетки, що диспергуються у порожнині рота, ефективність, безпека.

Алергічні захворювання, поширеність яких зростає у всіх вікових групах, особливо серед дітей, становлять серйозну та глобальну проблему охорони здоров'я. В останні роки кількість їх випадків неухильно збільшується через зміну клімату, забруднення навколишнього середовища, особливості харчування та способу життя, якість їжі, води та повітря. Алергічні захворювання вражають приблизно 20–30 % населення і широко представлені як у педіатричних пацієнтів, так і у дорослих [4]. Прогнози свідчать про те, що до 2050 року населення світу, ймовірно, досягне 9-10 мільярдів людей, причому 2–4 мільярди страждатимуть від алергії [46].

## Патогенез та принципи лікування алергічних захворювань

Поза межами алергологічної спільноти терміни «гіперчутливість» та «алергія» часто вважаються синонімами. Однак наразі в галузі алергології вони займають різні ієрархічні позиції, оскільки «гіперчутливість» визначається як «стани, що клінічно нагадують алергію та викликають об'єктивно відтворювані симптоми або ознаки, ініційовані впливом певного подразника в дозі, що нормально переноситься здоровими особами», а «алергія» — як «реакція гіперчутливості, ініційована доведеними або підозрюваними імунологічними механізмами» [41].

Раніше за класифікацією Джелла-Кумбса (1969) виділяли лише 4 типи реакцій гіперчутливості, але на сьогодні в Позиційному документі Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) «Номенклатура алергічних захворювань та реакцій гіперчутливості: Адаптована до сучасних потреб» [26] описано вже 9 типів реакцій гіперчутливості, але при цьому, традиційно згідно зі стандартною патофізіологічною парадигмою, алергією (гіперчутливістю I типу) *stricto sensu* (у вузькому сенсі) є IgE-опосередковані реакції. Реакції гіперчутливості I типу, залежні від IgE, виникають у пацієнтів з алергічним ринітом, алергічним ринокон'юнктивітом, алергічним фенотипом бронхіальної астми, IgE-залежним фенотипом atopічного дерматиту, гострою кропив'янкою/ангіоневротичним набряком, харчовою алергією, а також алергією на отруту комах, лікарські засоби та анафілаксією. Класичними алергенами, що викликають гіперчутливість I типу, є пилок (дерев, трав та бур'янів), пилові кліщі, спори цвілі, таргани, лупа, слина та сеча тварин (як-от котів, собак, хом'яків, морських свинок), отрути комах (бджіл, ос, мурах), продукти харчування (арахіс, горіхи, молоко, яйця, риба, молюски, соя, пшениця, фрукти, овочі тощо), латекс (рукавички, повітряні кульки, презервативи) та ліки (пеніцилін та інші бета-лактамі антибіотики, сироватки та вакцини, інсулін, моноклональні антитіла та інші білкові препарати) [26, 36]. Ступінь симптомів алергії може варіювати від легких шкірних реакцій та сезонного риніту до тяжких випадків анафілаксії, яка може бути небезпечною для життя [4].

Алергія сама по собі є не хворобою, а механізмом, що призводить до захворювання. Алергічні захворювання є результатом складної взаємодії між вродженими та адаптивними імунними реакціями у відповідь на певні чинники, як-от вплив алергену. Основна мережа клітинних та гуморальних медіаторів алергічних реакцій охоплює базофіли/опасисті клітини, еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги та систему комплементу і брадикініну, а також каскад коагуляції. В алергічних реакціях приймають участь епітеліально-похідні аларміни (інтерлейкін (IL) IL-25, IL-33, тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP)) та інші запальні цитокіни, прозапальні медіатори як-от інтерлейкін IL-18, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ , простагландини та лейкотрієни [36].

Алергічні реакції є типовим патофізіологічним процесом наряду з запаленням, гіпоксією, ішемією,

пошкодженням клітин тощо, для котрих притаманні універсальність, стереотипність та поліетіологічність. Реакції гіперчутливості I типу включають дві фази і починаються, коли особа піддається впливу певного алергену. Перша фаза сенсibilізації залежить від сигналів T2-клітин, які регулюють синтез антитіл — алерген-специфічного імуноглобуліну E (IgE) В-лімфоцитами [22, 26].

Опасисті клітини та базофіли експресують високоафінний рецептор IgE (Fc $\epsilon$ RI) для Fc-діянки IgE. IgE незворотно зв'язується з Fc $\epsilon$ RI на поверхні опасистих клітин та базофілів, тим самим сенсibilізують ці клітини до алергену. В результаті опасисті клітини, як слизового, так і сполучнотканинного підтипу, а також базофіли покриваються специфічними IgE. Після подальшого впливу алергену відбувається друга, ефекторна фаза: алерген зв'язується з IgE на поверхні клітини, що призводить до її дегрануляції (рис. 1). Процес дегрануляції вивільняє попередньо накопичені медіатори — гістамін, гепарин, протеази (триптаза) та деякі цитокіни, а також новоутворені медіатори, як-от простагландини, лейкотрієни та аденозинові нуклеотиди. Після активації опасисті клітини можуть або повільно (поетапна дегрануляція), або швидко (анафілактична дегрануляція) вивільняти з гранул зберігання в місцеве тканинне мікрооточення медіатори або цитокіни та хемокіни, що веде до запалення. Ці медіатори викликають характерні прояви алергічної реакції, як-от вазодилатацію, підвищену проникність судин, набряк та почервоніння тканин, скорочення гладких м'язів, стимуляцію сенсорних нервів (що спричиняє свербіж або легкий біль) та вироблення слизу. Основним «винуватцем» вказаних патофізіологічних процесів є гістамін [22, 26].

Загальні принципи лікування алергопатології універсальні, як універсальний і сам цей патологічний процес. Це стратегії уникнення (елімінація) алергенів, фармакотерапія та алерген-специфічна імунотерапія. Фармакотерапія включає п'ять груп лікарських засобів. Антигістамінні препарати (АГП) є першою лінією для полегшення симптомів алергічного риніту, кон'юнктивіту та кропив'янки (рис. 2). Деконгестанти застосовують для зменшення закладеності носа, інгаляційні та інтраназальні кортикостероїди є основними засобами у лікуванні астми та алергічного риніту. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів корисні при астмі та алергічному риніті, адреналін критично важливий при лікуванні анафілаксії [14].

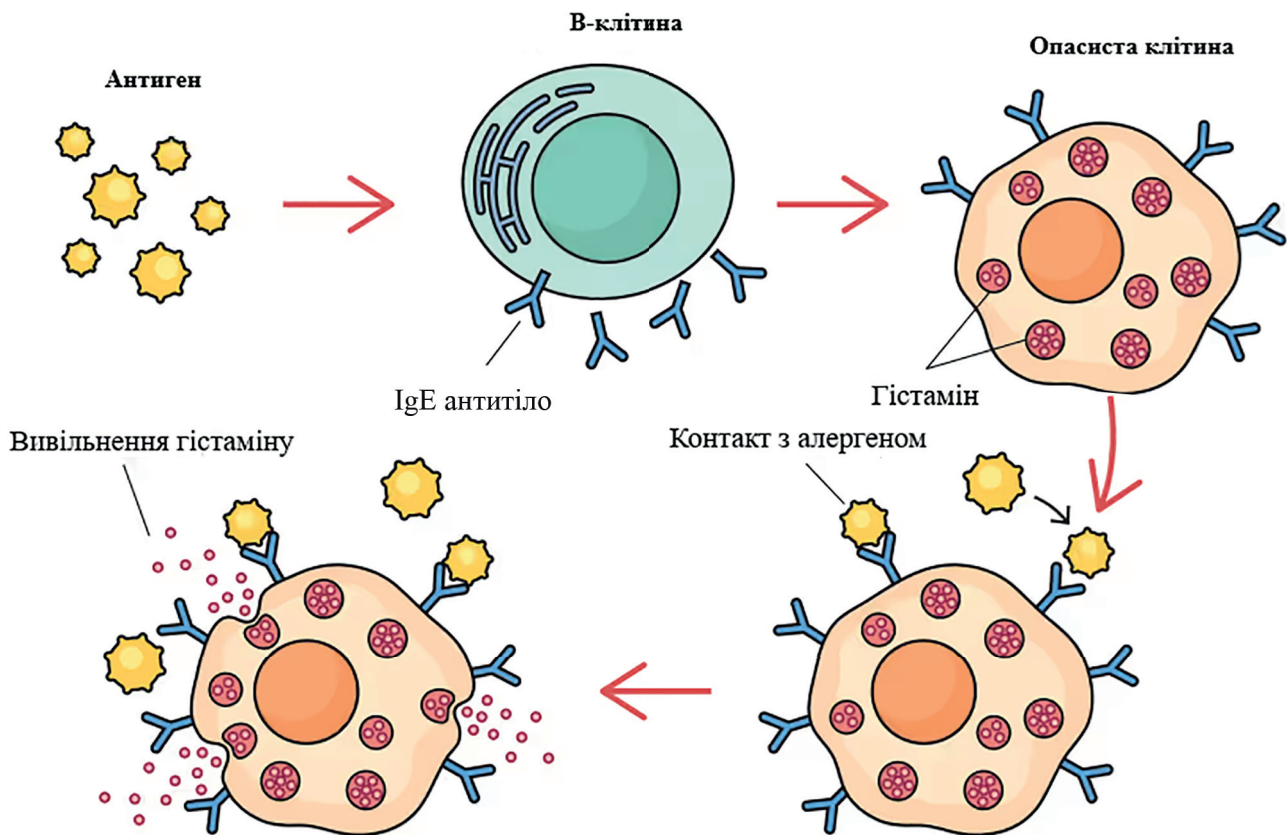


Рис. 1. Схема патогенезу алергічної реакції негайного типу [3].

У світі доступно понад 45 АГП, що складають найбільший клас ліків, котрі використовуються для лікування алергічних захворювань [38]. Цікавим є питання, чому їх так багато? Тому, що так склалося історично.

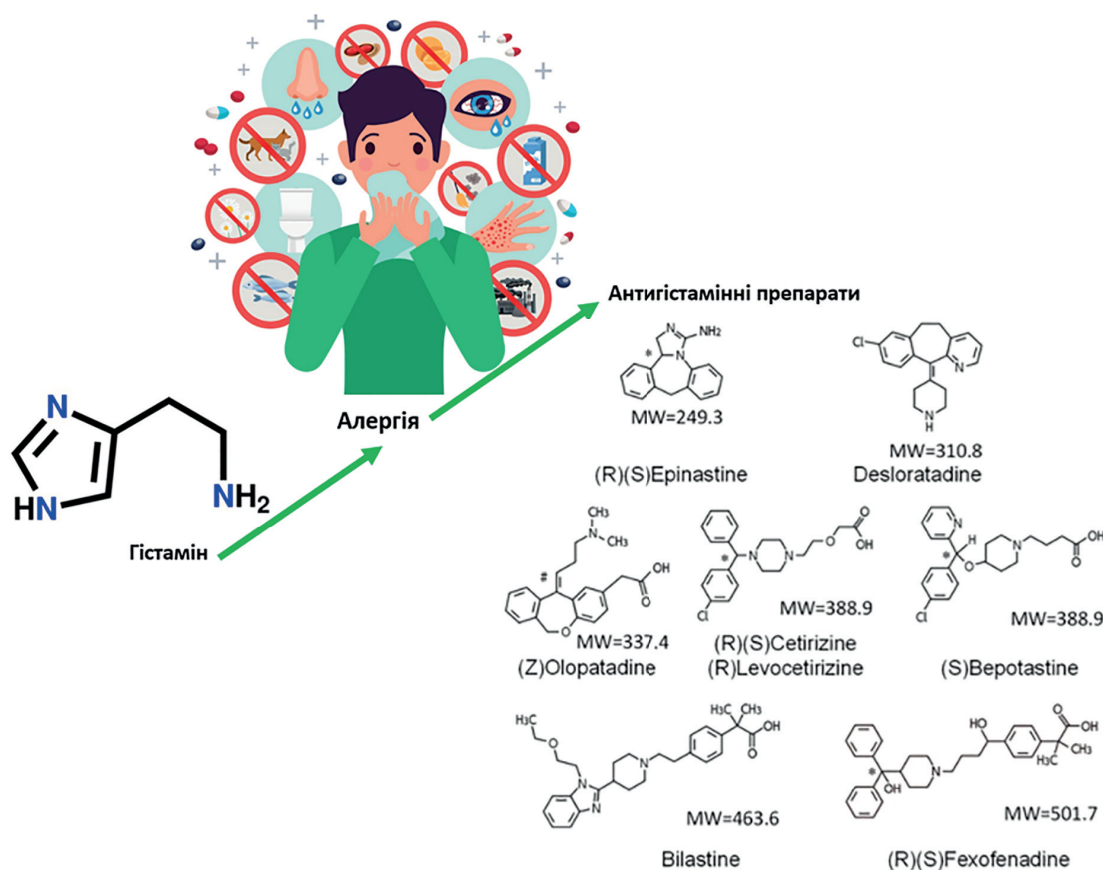
#### Історія вивчення гістаміну і відкриття антигістамінних препаратів

Створення та розробка АГП є прикладом обґрунтованого та послідовного наукового підходу. Відправною точкою стало вивчення феномену анафілаксії, результати якого допомогли систематизувати існуючі знання та сформувані розуміння алергії [31].

Незалежне відкриття анафілаксії було зроблене Полем Порт'є та Шарлем Ріше, котрі у 1902 році опублікували роботу про цей феномен. Подальші спостереження розширили цю галузь описом інших варіантів гіперчутливості. У 1903 році Моріс Артюс описав реакції, спричинені повторними підшкірними ін'єкціями кінської антисироватки, котрі спричиняли запалення та некроз тканини в місці ін'єкції (феномен Артюса). Іншу реакцію гіперчутливості описали лікарі Клеменс фон Пірке та Бела Шик в 1905 році — сироваткову хворобу. У 1906 році Клеменс фон Пірке запропонував термін «алергія» [8]. Після введення терміну «алергія» було розпочато уточнення механізму її розвитку, що призвело до відкриття ролі гістаміну [31].

Біогенний амін гістамін вперше був отриманий синтетичним шляхом у 1907 році, але до визнання його фізіологічного значення тоді його назвали β-імідазолілетиламін. Невдовзі після цього речовину назвали «гістаміном» через її походження від гістидину. У 1910 році британські дослідники Генрі Х. Дейл та Джордж Баргер виявили його в паразитичному грибі, що росте на зерні. Було зрозуміло, що гістамін — це не лише штучно створена речовина, але й зустрічається в природі. У тому ж році Дейл та його колега П. П. П. Лейдлоу зробили ще одне новаторське відкриття: виявили, що гістамін природним чином міститься в організмі людини і виконує там важливі функції [44].

У 1910 році ефекти гістаміну були описані як «дещо складна дія», що демонструє варіації між «різними органами та у різних видах». До результатів впливу гістаміну належали скорочення гладких м'язів, вазодилатація та пригнічення центральної нервової системи (ЦНС). У 1920 році гістамін був вперше описаний як чинник, що сприяє алергічним реакціям. Вчені звернули увагу на здатність гістаміну імітувати негайні симптоми реакцій гіперчутливості, які кількома роками раніше були описані як анафілаксія або алергія. У 1924 році було показано, що підшкірне введення гістаміну викликає реакцію



**Рис. 2. Антигістамінні препарати є першою лінією терапії для полегшення симптомів при алергічних захворюваннях [28, 50].**

шкіри (пухирі та почервоніння), котрі характеризуються вазодилатацією, підвищеною проникністю судин та аксонним рефлексом. У 1937 році зв'язок між впливом гістаміну і алергічними реакціями був доведений експериментально [31, 44].

Підтвердження та обґрунтування тісного зв'язку між розвитком алергії та гістаміном призвело вчених до наступного кроку — пошуку речовин з антигістамінними ефектами [31]. Пошук антагоністів для блокування дії гістаміну при анафілаксії був проведений в Інституті Пастера в Парижі, Франція, Даніелем Бове з використанням банку сполук Ернеста Фурно. Першою речовиною з визнаними антигістамінними властивостями був симпатолітичний фенольний ефір тимоксіетилдіетиламін (2-ізопропіл-5-метилфеноксіетилдіетиламін, 929F), котрий захищав морських свинок від викликаного гістаміном анафілаксії. Токсичність 929F перешкоджала його клінічному використанню, але його ретельне дослідження в 1937 році підтвердило існування речовин з антагоністичною активністю щодо гістаміну. Ці відкриття проклали шлях для розробки фенбензаміну (N'-бензил-N,N-диметил-N'-фенілетан-1,2-діаміну; RP2339), який був запатентований Rhône-Poulenc у Франції та продавався під назвою

Antergan®. Фенбензамін був першим успішно випробуваним на людях у 1942 році АГП для симптоматичного полегшення симптомів алергії. Згодом мепірамін (піриламін; N-p-метоксибензил-N-диметиламіноетил- $\alpha$ -амінопіридин; RP2786) був випущений у Франції під назвою Neo-Antergan® [44].

Паралельно в Університеті Цинциннаті, штат Огайо, США, Джорджем Рівешлем був розроблений дифенгідрамін ( $\beta$ -диметиламіноетилбензгідріловий етер) і вперше випущений на ринок у 1946 році під назвою Benadryl® компанією Parke, Davis and Co. Дименгідринат (Dramamine®, Gravol®, Vertirosan®, Vomex-A®), 8-хлортеофілінова сіль дифенгідраміну, був випущений на ринок у 1947 році компанією G.D. Searle and Co. З часом було розроблено багато інших нових речовин з антигістамінною активністю для лікування таких станів, як алергічний риніт, кон'юнктивіт та кропив'янка. До них належать прометазин, гідроксизин, хлорфенірамін, диметпіринден і цей список продовжував розширюватися [44].

Невдовзі після появи цих «класичних» АГП в клініці в 1940-х роках були виявлені їх побічні ефекти. Седативний ефект був основним обмеженням для їх клінічного використання. Тому їх зазвичай називають «седативними» АГП. Крім того, часто спостерігали-

ся сонливість, запаморочення, втома, порушення когнітивних процесів, головний біль, проте з різною частотою та тяжкістю у різних пацієнтів та препаратів. Їхні антимускаринові ефекти включають мідріаз, сухість очей, сухість у роті, закріп, а також затримку та утруднення сечовипускання. Центральні ефекти АГП пояснюються їх неполярною та високоліпофільною структурою, яка дозволяє їм проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) у мозок, де вони потенційно можуть перехресно реагувати з рецепторами аміних трансмітерів. Отже, вони можуть викликати анти- $\alpha$ -адренорецепторні та анти-5-HT (серотонінові) ефекти [38, 44]. «Седативні» АГП причетні до авіатрощ у цивільній авіації, дорожньо-транспортних пригод та аварій на човнах, смертей внаслідок випадкового або навмисного передозування у немовлят та дітей раннього віку, а також самогубств у підлітків та дорослих [17].

Спочатку вважалося, що як гістамін, так і АГП, діють на єдиний типовий гістаміновий рецептор. Проте у 1960 році Ульріх Тренделенберг виявив, що гістамінові рецептори у серці відрізняються від тих, що антагонізуються АГП у гладких м'язах. Шість років по тому А.С. Аш та Г.О. Шильд винайшли, що вплив гістаміну на секрецію шлункової кислоти, на матку щурів та на клубову кишку морської свинки, ймовірно, опосередковується принаймні двома різними типами гістамінових рецепторів. Було виявлено зв'язок між проявами алергічних реакцій та впливом гістаміну на окремі рецептори, а також специфічний антагонізм низьких концентрацій АГП, як-от мепірамін, до цих же рецепторів. Їх назвали гістаміновими рецепторами першого типу ( $H_1$ ), тому що їх описали першими, а препарати, відповідно,  $H_1$ -АГП. Згідно з цим позначенням, з того часу гістамінові рецептори класифікуються як  $H_{1-4}$  в хронологічному порядку їх відкриття. Відкриті до розпізнавання різних підтипів гістамінових рецепторів  $H_1$ -АГП є препаратами першого покоління [31, 44].

Ефективність АГП препаратів у лікуванні пацієнтів з алергопатологією стимулювала пошук сполук з меншими побічними ефектами, а науковий вектор був спрямований на створення речовин, дія яких поширювалася вибірково на рецептор  $H_1$ . Структурні зміни в молекулах класичних АГП призвели до появи більш гідрофільних та тривало діючих  $H_1$ -АГП «другого покоління». Ці препарати характеризувалися низькою взаємодією з іншими біогенними аміними системами та обмеженим проникненням через ГЕБ, головним чином завдяки їхній високій спорідненості з

транспортним витіканням Р-гр [31, 44].

З 80-х по 90-ті роки за цим принципом були синтезовані наступні препарати: терфенадин, астемізол, лоратадин, акривастин, цетиризин та ебастин [31]. Серед перших  $H_1$ -АГП другого покоління, що вийшли на ринок у 1980-х роках, були терфенадин та астемізол. Потім за ними синтезуються сполуки, які демонструють відмінності головним чином у своєму фармакокінетичному профілі.  $H_1$ -АГП другого покоління доступні в різних лікарських формах та під різними торговими марками по всьому світу. Незважаючи на їхній клінічний успіх, терфенадин та астемізол були вилучені виробниками у 1997 та 1999 роках відповідно через їх зв'язок з виникненням потенційно смертельних серцевих аритмій. Після цього недоліку експериментальні, клінічні та епідеміологічні дані показали, що деякі зі старіших  $H_1$ -АГП також можуть проявляти кардіотоксичність. Зараз визнано, що серцева токсичність не є ефектом класу препаратів і не відбувається через  $H_1$ -гістаміновий рецептор. Фактично встановлено, що препарати, котрі подовжують інтервал QT, мають у своїй структурі принаймні одне ароматичне кільце, яке взаємодіє з важливими для електричної активності серця калієвими каналами [44].

Отже, появі майже півсотні АГП сприяло їх початкове створення без знань щодо різних типів гістамінових рецепторів. Токсичність та низька селективність  $H_1$ -АГП першого покоління до  $H_1$ -рецепторів спонукали до продовження пошуку більш безпечних препаратів.

На початку 21 століття були розроблені та схвалені АГП, відомі як «нові» АГП другого покоління. Окрім покращення профілю безпеки та ефективності, їх розробка мала на меті вирішення проблеми трансформації ліків в організмі, що характерно для препаратів другого покоління. За винятком цетиризину та акривастину, препарати другого покоління є проліками, тому їхня терапевтична ефективність залежить від стану печінки, де вони перетворюються в активну форму. Тому у разі будь-якої патології печінки терапевтичний ефект цих препаратів буде знижений. «Нові» АГП другого покоління — фексофенадин та дезлоратадин — потрапляють в організм як активні метаболіти препаратів другого покоління — терфенадину та лоратадину, тому вони ефективні у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки [31]. Левоцетиризин є енантіомером цетиризину, котрий, у свою чергу, є метаболітом гідроксизину [37].

### Гістамінові рецептори

Гістамін, структурно простий хімічний месенджер, є природним компонентом організму, що синтезується з амінокислоти гістидину L-гістидиндекарбоксілазою, ферментом, що експресується в багатьох різних типах клітин. Гістамін відіграє важливу фізіологічну роль у здоров'ї людини та здійснює свої різноманітні ефекти через гістамінові рецептори, котрі за своєю природою є рецепторами, пов'язаними з G-білком (G protein-coupled receptor, GPCR). Гістамінові рецептори — це гептаспиральні трансмембранні молекули, які передають позаклітинні сигнали через G-білки до внутрішньоклітинних систем вторинних месенджерів. Ці рецептори мають конститутивну активність, яка визначається як здатність запускати фізіологічні ефекти навіть за відсутності зв'язування з лігандом. Їх активний та неактивний стани існують у рівновазі. У стані спокою неактивний стан ізомеризується з активним станом і навпаки. На сьогодні відомо про 4 типи гістамінових рецепторів (табл. 1) [38].

Через  $H_1$ -рецептори гістамін сприяє регуляції проліферації та диференціації клітин, кровотворення, ембріонального розвитку, регенерації та загоєння ран, а також відіграє важливу роль у нейротрансмісії в ЦНС [38].

Активация  $H_2$ -рецепторів стимулює секрецію шлункової кислоти, може викликати продукцію слизу в дихальних шляхах, збільшує проникність судин. Крім того,  $H_2$ -рецептори беруть участь в активації імунної системи. Прикладами лікарських засобів, блокаторів  $H_2$ -рецепторів, є фамотидин, циметидин та нізатидин [42].

$H_3$ -рецептори вперше були описані у 1983 році, переважно експресуються в нейронах і важливі для гомеостатичної регуляції рівнів енергії, циклу сну та неспання, когнітивних функцій та запалення, а також

функції ГЕБ. Лікарським засобом, антагоністом/зворотнім агоністом  $H_3$ -рецепторів є пітолізант, котрий успішно пройшов клінічні випробування III фази з зазначеною ефективністю в лікуванні розладів сну (нарколепсії та гіперсомнії) [1].

$H_4$ -гістамінові рецептори, винайдені у 2000 році, опосередковують прозапальні реакції гістаміну як аутокринним, так і паракринним чином. Через  $H_4$ -рецептори гістамін посилює експресію молекул адгезії, зміну форми клітин та перебудову цитоскелета, що призводить до посилення міграції еозинофілів. Лікарські засоби, котрі впливали б на  $H_4$ -рецептори, знаходяться на стадії розробки [42, 43].

Завдяки своїм 4 підтипам рецепторів, гістамін відіграє важливу роль у складній системі імунорегуляції та в гострому й хронічному алергічному запаленні. Через  $H_1$ -рецептори він збільшує потенціал антигенпрезентуючих клітин, підвищує вивільнення гістаміну та інших медіаторів з опасистих клітин та базофілів, пригнічує гуморальний імунітет та сприяє активації та проліферації  $TH_1$ , продукції IFN- $\gamma$ , експресії молекул адгезії та хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів [38].

### $H_1$ -антигістамінні препарати

Протягом понад 50 років  $H_1$ -АГП описували як антагоністи або блокатори  $H_1$ -рецепторів, однак ці застарілі терміни не точно відображають молекулярний механізм їх дії. Досягнення в молекулярній біології в 1990-х роках призвели до концепції конститутивної  $H_1$ -рецепторної активності. Функціональна модель  $H_1$ -GPCR складається з динамічної рівноваги між його неактивною (R) та активною (R\*) конформаціями. Агоністи (як-от гістамін) переважно зв'язуються з гістаміновими рецепторами в їх активному стані, щоб підвищити їхню стабільність та змусити рівновагу зміститися в активний стан (R\*). Ступінь

Таблиця 1. Підтипи гістамінових рецепторів

Підтип	Експресія
$H_1$	Нейрони ЦНС, гладком'язові клітини (у судинах, дихальних шляхах та шлунково-кишковому тракті), серцево-судинна система, нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини, T- та B-клітини, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини
$H_2$	Парієтальні клітини шлунку, гладком'язові клітини, ЦНС, нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини, T- та B-клітини, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини
$H_3$	ЦНС та периферичні нейрони, дендритні клітини, легені, моноцити, еозинофіли, ендотеліальні клітини
$H_4$	Нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, дендритні клітини, клітини Лангерганса, T-клітини, базофіли, опасисті клітини, фібробласти, кістковий мозок, ендокринні клітини та ЦНС

зсуву залежатиме від того, чи є це повним чи частковим агоністом (рис. 3). І навпаки, зворотний агоніст переважно зв'язується з неактивним станом гістамінового рецептора та зміщує рівновагу в протилежному напрямку, тобто в напрямку неактивного стану (R). Нейтральний агоніст не розрізняє стан рецептора, зв'язується як з активним, так і з неактивним станами та не зміщує рівновагу між ними. Однак він перешкоджає подальшому зв'язуванню як агоністів, так і зворотних агоністів [18]. Всі  $H_1$ -АГП є зворотними агоністами  $H_1$ -рецепторів, а не антагоністами гістаміну [38, 44, 49].

$H_1$ -АГП пригнічують алергічне запалення безпосередньо через  $H_1$ -рецептор шляхом перешкоджання дії гістаміну на  $H_1$ -рецептори сенсорних нейронів і дрібних кровоносних судин. Ще вони зменшують презентацію антигену, експресію прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії, а також хемотаксис через повсюдний транскрипційний ядерний фактор- $\kappa B$ . Концентраційно-залежним чином  $H_1$ -АГП пригнічують активацію опасистих клітин і вивільнення гістаміну [38].

З урахуванням історії АГП, у клінічній практиці перевагу мають «нові» АГП другого покоління. До цього закликають і міжнародні наукові спільноти. Так, Канадське Товариство алергології та клінічної імунології оприлюднило окремий позиційний документ. В ньому зазначено, що АГП першого покоління пов'язані зі значними, а часом і серйозними побічними ефектами, летальними наслідками, тому їх не слід використовувати як терапію першої лінії при алергічних захворюваннях. Незважаючи на попередження на упаковці, рівень порушення ЦНС, спричинений АГП першого покоління, не повністю оцінюється як медичними працівниками, так і громадськістю, що призводить до смертельних наслідків, яким можна запобігти. АГП нового покоління виявилися набагато безпечнішими, ніж АГП першого покоління, мають швидший початок дії та вищу селективність та ефективність. Незважаючи на широку доступність АГП нового покоління, старіші АГП залишаються надмірно використовуваними. Щоб заохотити припинення рутинного використання АГП першого

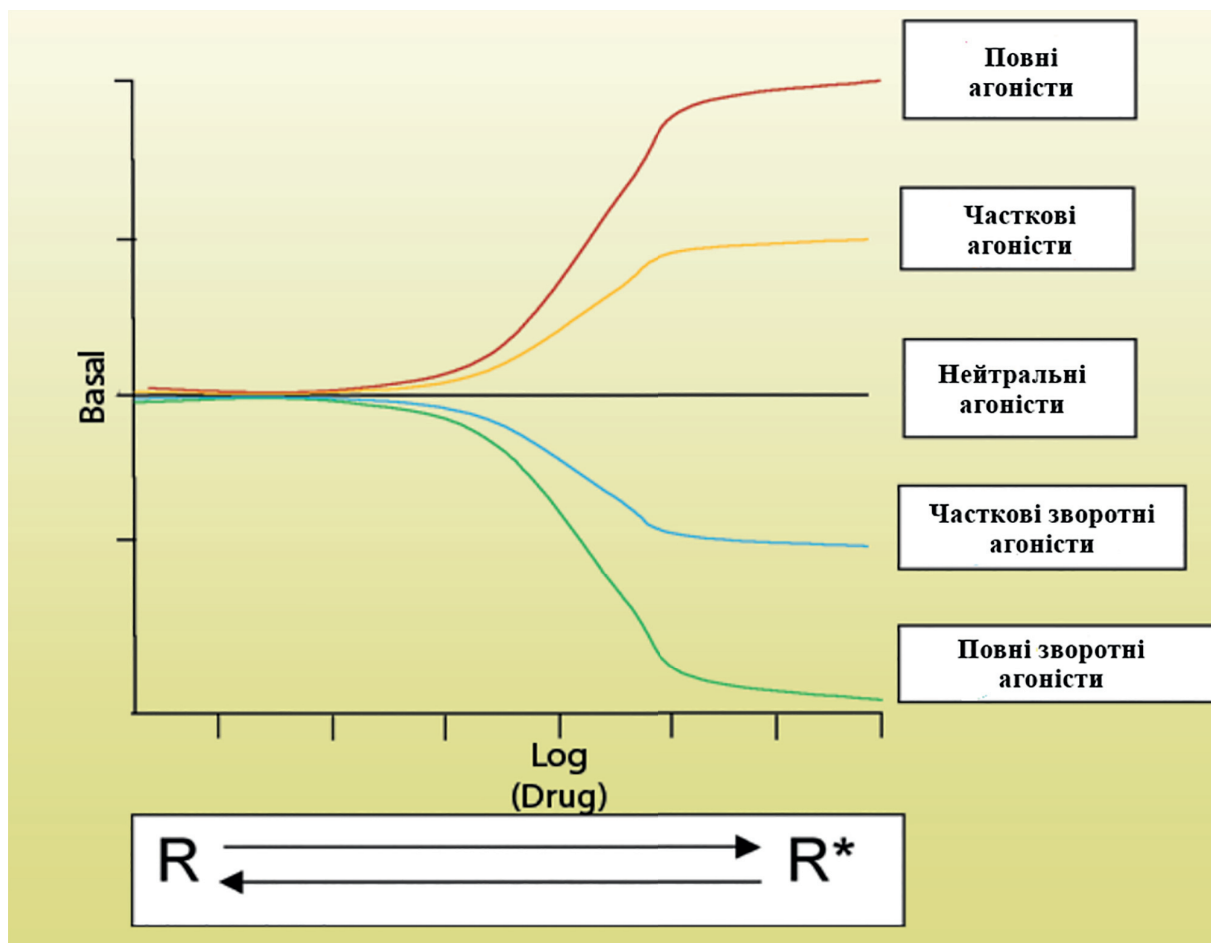


Рис. 3. Рівновага гістамінових рецепторів при впливі нейтральних, часткових, повних та зворотних агоністів [18].

Таблиця 2. Фармакокінетика «нових» АГП другого покоління

АГП	Час до максимальної концентрації у плазмі ( $t_{max}$ , год) після одноразової дози	Період напіввиведення ( $t_{1/2}$ , год)	Початок/тривалість дії, год
Дезлоратадин	1-3	27	2/24
Фексофенадин	2,6	14,4	2/24
Левоцетиризин	$0,8 \pm 0,5$	$7 \pm 1,5$	1/24

покоління, як-от дифенгідраміну (димедролу), цей клас ліків слід врешті-решт розглянути для доступності лише за рецептом [20].

Якщо подивитись на різноманіття АГП, то виникає слушне питання — котрий з них обрати? Пацієнти мають різні очікування, супутні захворювання та інтенсивність симптомів, тому відповідь не є очевидною, і кожного хворого слід лікувати індивідуально. Цілком зрозуміло, що основою лікування алергічних захворювань є неседативні АГП. З точки зору середньостатистичних випадків алергії, найважливішими критеріями вибору препарату є ефективність та ціна, але — враховуючи, що не всі препарати другого покоління повністю позбавлені побічних ефектів з точки зору седатії, а їхній вплив на здатність керувати транспортними засобами та навчатися не є загальновідомим — профіль безпеки та побічні ефекти слід особливо враховувати в процесі вибору препарату. Крім того, в алергологічній практиці все більше пацієнтів лікуються з приводу супутніх хронічних захворювань, тому міжлікарська взаємодія також є важливим чинником, який слід враховувати. Таким чином, слід вибирати препарати з найменшим можливим седативним ефектом, широким терапевтичним індексом, сприятливою фармакокінетикою та найменшою кількістю міжлікарських взаємодій, і котрі не метаболізуються в печінці [29].

Фармакокінетика «нових» АГП другого покоління схожа між окремими молекулами. Після перорального застосування пікова концентрація цих препаратів у плазмі досягається через 1-2 години. Період напіввиведення коливається від приблизно 7 годин для левоцетиризину до 27 годин для дезлоратадину. Деякі з цих препаратів, як-от дезлоратадин, метаболізуються, а інші — ні. Початок дії «нових» АГП другого покоління настає через 1 годину після перорального прийому (для левоцетиризину) до 2 годин (для дезлоратадину та фексофенадину) (табл. 2). «Нові» АГП другого покоління мають тривалість дії щонайменше 24 години, що

обґрунтовує їх дозування один раз на день. Толерантність до їхньої дії під час регулярного щоденного дозування не виникає. Залишкові ефекти після припинення регулярного щоденного дозування тривають від 1 до 4 днів [37].

Оскільки «нові» АГП другого покоління мають порівнянну ефективність у контролі симптомів алергії, найважливішою ознакою, що їх відрізняє, є вплив на ЦНС та безпека [29]. Так, цетиризин та левоцетиризин демонструють більш седативний ефект, ніж лоратадин та дезлоратадин, і, можливо, більш седативний, ніж фексофенадин. Відношення шансів (ВШ) для левоцетиризину та седатії було майже в 5 разів більшим (ВШ 4,9; 95 % ДІ від 2,40 до 10,02), ніж для дезлоратадину. В дослідженні дезлоратадину повідомлялося про сонливість у 5,3 % пацієнтів порівняно з 7,3 % серед учасників, хто отримував плацебо. Порівняно з дезлоратадином, кілька пацієнтів, які отримували фексофенадин, вибули з 2-тижневого дослідження, головним чином через головний біль (3,8 % порівняно з 1,0 %), тобто у дезлоратадину менший ризик небажаних проявів, котрі змушують припинити лікування [16].

Вплив на ЦНС — головний недолік АГП першого покоління — є надто важливим для повсякденного життя пацієнтів. Цей аспект окремо висвітлений в позиційному документі Канадського товариства алергології та клінічної імунології. В документі йдеться, що рівень седатії, який відчувають пацієнти, що приймають АГП нового покоління, залежить від конкретного препарату та дози. Лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, рупатадин та біластин є найменш седативними АГП, і наразі лоратадин, фексофенадин та дезлоратадин є схваленим вибором для пілотів, водіїв вантажівок та інших осіб, які виконують складні завдання, такі як керування важкою технікою, на відміну від цетиризину, який є АГП хоча й з низькою, але наявною седативною дією [20].

Дезлоратадин забезпечує хороший профіль безпеки та переносимості без клінічно значущого фар-

макокінетичного впливу їжі, ліків або кишкових транспортних білків, а також без взаємодії з цитохромом P 450 3A (CYP3A), не має антихолінергічної активності [48].

Таким чином, дезлоратадин викликає особливий інтерес через сприятливий профіль безпеки на тлі прийнятної, притаманної в цілому для «нових» АГП другого покоління, ефективності.

#### Фармакологічні властивості дезлоратадину

Дезлоратадин як лікарський засіб досліджений досить глибоко з урахуванням його молекулярної структури. Вченим вдалося визначити та візуалізувати структуру  $H_1$ -гістамінного рецептора в неактивній формі та зв'язаного з АГП, дезлоратадином зокрема (рис. 4) [49].

В роботі зі з'ясування структури  $H_1$ -рецепторів вчені зіткнулися з цікавим спостереженням. Вільна форма неактивного  $H_1$ -рецептора мала карти щільності нижчої якості порівняно з тими, що утворювалися у комплексі зі зворотними агоністами за тих самих умов. Це свідчить про динамічний стан рецептора, котрий «шукає зустрічі» з гістаміном, щоб активуватися. Взаємодія ж зі зворотним  $H_1$ -агоністом стабілізує структуру рецептора в неактивному стані [49].

Дезлоратадин є метаболічним похідним лоратадину, тому другим етапом роботи після вивчення структури  $H_1$ -рецепторів став пошук відповіді на питання, а для чого використовувати саме дезлоратадин, якщо він може утворитися в організмі з лоратадину (рис. 5).

Відкриття структури зв'язку дезлоратадину з  $H_1$ -рецептором показує, що дезлоратадин захований в основній ортостеричній кишені, а його трициклічна група оточена низкою гідрофобних залишків, як-от Y108, Y431 та F432 (рис. 5. А). Окрім гідрофобних взаємодій, Y431 також утворює водневий зв'язок з атомом N у піридиновому фрагменті. Єдина відмінність між дезлоратадином та лоратадином полягає в тому, що етоксикарбонільна група, приєднана до піперидинового кільця в лоратадині, заміщена на водень у дезлоратадині. Ця заміна призводить до того, що дезлоратадин має приблизно на два порядки вищу спорідненість до  $H_1$ -рецептора, ніж лоратадин. Щоб розкрити основний механізм, дослідники знову видалили молекулу дезлоратадину та приєднали лоратадин до цієї структури. Як і очікувалося, трициклічна група лоратадину розташована в основній кишені, подібно до дезлоратадину. Етоксикарбонільна група поширюється у вторинну кишеню зв'язування (рис. 5. Б). Однак, етоксикарбонільна група набагато менша за розміром і не може утворювати ефективні гідрофобні контакти з навколишніми залишками Y87, W103 та M451. Натомість карбонільний хвіст звернений до двох гідрофільних атомів із залишків  $H_1$ -рецептора N84 та Y458 (рис. 5. Б). Очевидно, належного розміщення етоксикарбонільної групи у вторинній кишені зв'язування не буде досягнуто. Відповідно, виміряна ефективність лоратадину в інгібуванні  $H_1$ -рецептора була значно нижчою, ніж у дезлоратадину (рис. 5. В).

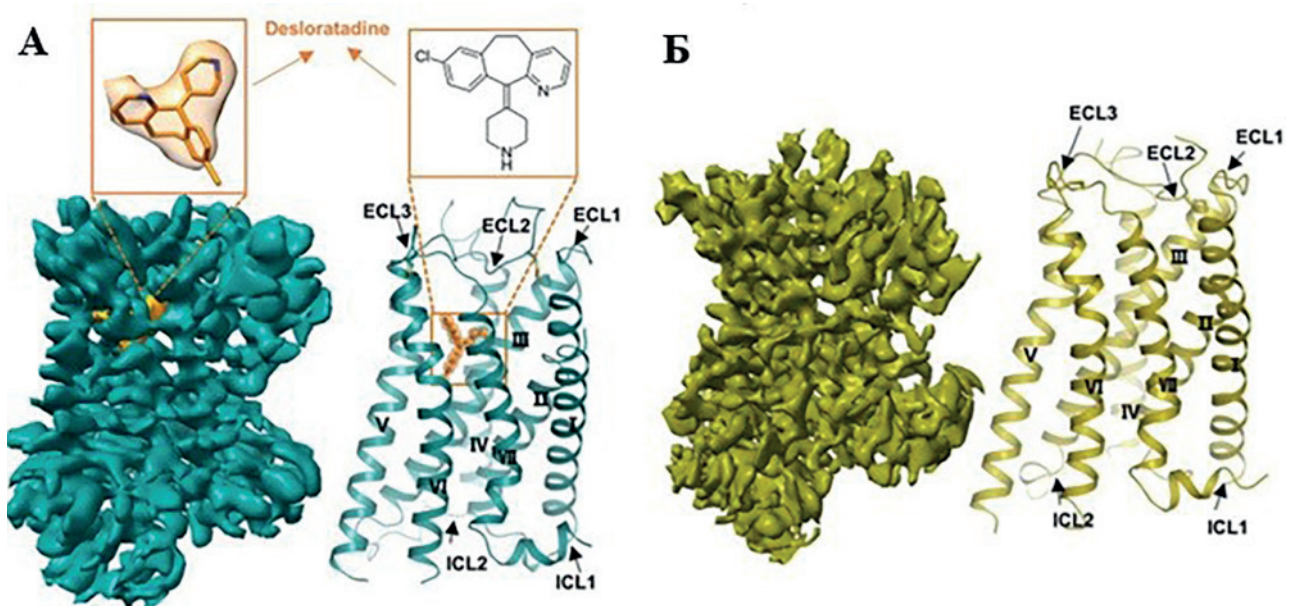
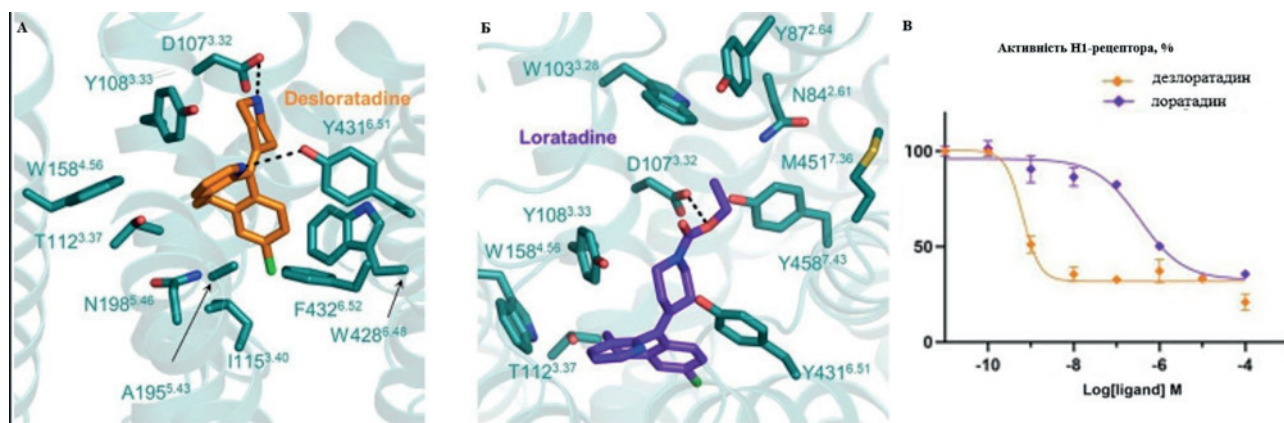


Рис. 4. А. Структура комплексу  $H_1$ -рецептор-дезлоратадин. Б. Структура  $H_1$ -рецептора в неактивній формі [49].



**Рис. 5. А. Кишеня дезлоратадину, що зв'язує ліганд.  $H_1$ -рецептор та дезлоратадин мають темно-бірюзовий та помаранчевий колір відповідно. Б. Лоратадин, закріплений у  $H_1$ -рецепторі. Лоратадин та  $H_1$ -рецептор пофарбовані у фіолетово-синій та темно-бірюзовий кольори відповідно. Водневі зв'язки та сольові містки виділені чорними пунктирними лініями. В. Дозозалежні реакції дезлоратадину (помаранчева лінія) та лоратадину (фіолетова лінія) на  $H_1$ -рецептор [49].**

Структурно-кероване введення гідрофільних похідних у лоратадин у відповідному положенні етоксикарбонільної групи призвело до створення антигістамінного препарату з кращою клінічною ефективністю [49].

Дезлоратадин має вищу спорідненість та повільнішу швидкість дисоціації з цільовим  $H_1$ -рецептором порівняно з лоратадином [49]. За допомогою вимірювання індукованого гістаміном змін вмісту внутрішньоклітинного кальцію встановлено, що дезлоратадин активно та неконкурентно зв'язується з рекомбінантним людським  $H_1$ -рецептором, демонструючи у 52, 57, 194 та 153 рази більшу активність взаємодії, ніж цетиризин, ебастин, фексофенадин та лоратадин відповідно. Після зв'язування дезлоратадину дисоціація від рецептора відбувається повільно; лише 37 % дезлоратадину звільняється через 6 годин, що свідчить про псевдонезворотність та підтверджує тривалу дію [15].

#### **Ефективність та місце дезлоратадину в терапії алергічних захворювань**

Використання  $H_1$ -АГП другого покоління для полегшення симптомів при сезонному/інтермітуючому та цілорічному/персистуючому алергічному ринокон'юнктивіті та хронічній кропив'янці підтверджується сотнями рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо-контрольованих клінічних випробувань тривалістю тижні або місяці, в яких чітко зазначені критерії включення та критерії виключення, залучена достатня кількість учасників, а відсів та дотримання режиму лікування належним чином задокументовані [37].

#### **Алергічний риніт**

Симптоми алергічного риніту (АР) порушують самопочуття, денну активність, сон, працездатність та якість життя хворих. У пацієнтів з цим захворюванням пероральні  $H_1$ -АГП другого покоління запобігають та полегшують чхання, свербіж та ринорею (ознаки ранньої реакції на алерген), з невеликим позитивним впливом на закладеність носа, що характеризує пізню алергічну реакцію [5, 38]. Згідно керівництва Ініціативи «Алергічний риніт та його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA)  $H_1$ -АГП пропонуються як препарати першої лінії для полегшення симптомів легкого та помірної тяжкості АР, а також при тяжких симптомах інтермітуючого АР для ініціації терапії [11]. Застосування АГП особливо виправдане пацієнтам із супутніми позаназальними симптомами: свербінням, сльозотечею та почервонінням очей, симптомами з боку ротової порожнини та слизової оболонки глотки, а також шкірними ознаками [29].

Дезлоратадин сприяє покращенню симптомів АР вже з першого дня терапії і є більш ефективним порівняно з плацебо у пацієнтів як з персистуючим, так і інтермітуючим АР [9, 10]. Дезлоратадин є більш ефективним у лікуванні АР не тільки порівняно з плацебо, але й у порівнянні зі своїм попередником — лоратадином [23, 35]. Закладеність носа є кардинальним симптомом АР, який важко лікувати та який турбує пацієнта. Дезлоратадин має стабільно позитивний вплив на закладеність носа при сезонному та цілорічному АР [48].

Також терапія дезлоратадином сприяє полегшенню очних симптомів при ринокон'юнктивіті

[47], а саме слъзотечі, печіння/свербежу та гіперемії, а також набряку повік і еритеми кон'юнктиви [45]. Лікування дезлоратадином сприяє полегшенню свербежу піднебіння. З полегшенням назальних та очних симптомів відбуваються покращення сну, денної активності та підвищення працездатності [5], а також позитивні зміни у якості життя хворих [12]. Об'єктивною ознакою ефективності дезлоратадину при лікуванні АР є зменшення набряку нижніх носових раковин пацієнтів [23] та збільшення швидкості назального потоку за даними функціональних тестів [48]. Експериментальним шляхом доведено, що терапія дезлоратадином сприяє полегшенню нюхової дисфункції при АР [30].

Лікування персистуючого АР дезлоратадином не тільки високо ефективно, але й призводить до значної економії. Хоча вартість медикаментозного лікування вища, ніж відсутність лікування, подальші витрати, пов'язані з нелікованим АР, значно перевищують вартість лікування. Втрата продуктивності була найбільш значним фактором, що вплинув на загальну вартість економічного тягаря АР. Результати 10 000 симуляцій показали, що лікування дезлоратадином було економічно вигідним у 99,6 % випадків [39]. Більшість пацієнтів оцінюють ефективність лікування дезлоратадином як повне (38,1 %) або дуже вагом (47,2 %) полегшення симптомів [2].

Отже, дезлоратадин є ефективним препаратом для полегшення назальних та очних симптомів алергічного ринокон'юнктивіту, і він демонструє швидко та тривалу активність після застосування одноразової дози та значно покращує якість життя пацієнтів. Ефективність дезлоратадину порівняно з плацебо при АР підтверджується доказами Іа, що є найвищим рейтингом у доказовій медицині. Дезлоратадин схвалений для лікування АР незалежно від тривалості (періодичний/персистуючий) або сезонності (сезонний/цілорічний) симптомів [48].

$H_1$ -АГП можуть забезпечити непрямую користь пацієнтам із супутніми АР та астмою [38]. За рахунок зменшення проявів як носових, так і загальних респіраторних симптомів, покращення назального повітряного потоку, застосування дезлоратадину в терапії АР супроводжується покращенням симптомів супутньої астми [7, 48].

### **Кропив'янка**

Кропив'янка є дуже виснажливим патологічним станом, а гістамін є одним з основних медіаторів, відповідальних за розвиток усіх основних симптомів захворювання, як-от еритема, набряк, свербіж та

відчуття печіння [29]. Основною метою ведення пацієнтів із кропив'янкою є лікування захворювання до повного зникнення симптомів. Терапія має бути якомога більш ефективною і безпечною, що дає змогу повного контролю захворювання та нормалізації якості життя. Фармакологічне лікування має тривати доти, доки в ньому не зникне потреба. Механізм дії лікарських засобів, що застосовують з метою лікування кропив'янки, спрямований на медіатори небезпечних клітин (гістамін) та активатори (автоантитіла). Згідно настанови ЕААСІ/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI — АГП другого покоління рекомендується застосовувати як засоби терапії першої лінії всіх типів кропив'янки [52, 53]. Усі плацебо-контрольовані дослідження продемонстрували значну статистичну перевагу тестованих АГП, в тому числі дезлоратадину, у стандартній дозі над плацебо, що підтверджує їхню ефективність та безпеку в лікуванні хронічної кропив'янки [51].

У пацієнтів з гострою кропив'янкою, що триває менше 6 тижнів, або хронічною кропив'янкою, що триває понад 6 тижнів або більше,  $H_1$ -АГП полегшують свербіж та зменшують кількість, розмір та тривалість персистування пухирів, еритеми та загострень загалом [38]. Неседативні  $H_1$ -АГП потрібно застосовувати регулярно щодня, а не за потреби. Доцільність застосування такої схеми лікування підтверджується профілем безпеки цих лікарських засобів, а також їхнім механізмом дії, а саме зворотними агоністичними ефектами на  $H_1$ -рецептор і стабілізацією неактивного стану останнього. Деякі пацієнти з хронічною індукованою кропив'янкою можуть мати користь від короточасного профілактичного застосування АГП перед імовірною зустріччю з відповідним тригерним чинником [52, 53].

Застосування дезлоратадину в терапії кропив'янки значно зменшує інтенсивність свербіння, кількість пухирів та діаметр найбільшого пухиря, що в свою чергу супроводжується нормалізацією сну та покращенням якості життя хворих [5].

Результати досліджень демонструють, що деякі пацієнти з кропив'янкою, в яких спостерігається недостатня відповідь на лікування стандартними дозами АГП, можуть отримати користь від підвищення дози, і це є кращим варіантом, ніж комбінувати різні АГП. Відповідно, таким пацієнтам рекомендується збільшити АГП дозу до 4 разів [52, 53].

Є дослідження, що у пацієнтів хронічною спонтанною кропив'янкою середнього та важкого ступеня, які не реагують на лікування дезлоратадином в дозі 5 мг на добу, прийом двократної дози дезлората-

дину (10 мг) призвів до полегшення тяжкості захворювання, а також мав позитивний вплив на покращення якості життя учасників. Це дослідження підтверджує ефективність та безпеку щоденного застосування не тільки збільшеної у 4 рази, а й подвоєної дози дезлоратадину [27].

#### **Протизапальні ефекти та застосування дезлоратадину при інших патологічних станах**

Дезлоратадин має як антигістамінні, так і протизапальні властивості [48], може впливати на хемотрактанти еозинофілів, а також їх попередники, активацію та виживання. Дезлоратадин знижує експресію NF- $\kappa$ B, зменшує вироблення триптази та лейкотрієну C<sub>4</sub>, пригнічує вивільнення IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$  та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) опасистими клітинами. Дезлоратадин продемонстрував дозозалежне пригнічення експресії CD107a (маркера дегрануляції мастоцитів) на опасистих клітинах людини після стимуляції анти-IgE, кальцієвим іонофором або субстанцією P. Дезлоратадин у найвищій концентрації також значно пригнічував вивільнення гістаміну опасистими клітинами після стимуляції тестованими речовинами, а також запобігав секреції IL-4 та IL-13. Після попереднього лікування дезлоратадином мРНК IL-4 пригнічувалася на 80 %. Дезлоратадин чинить інгібуючий вплив на вивільнення GM-CSF та TNF- $\alpha$  опасистими клітинами після стимуляції секреторагонами. Він пригнічує експресію P-селектину, індуковану гістаміном *in vitro* (що бере участь в адгезії та міграції нейтрофілів та еозинофілів), та призводить до зниження продукування IL-6, IL-8 та мРНК IL-8. Клітини носового епітелію, інкубовані з дезлоратадином протягом 24 годин, демонструють значно знижену експресію молекули міжклітинної адгезії (ICAM)-1 після впливу гістаміну [15]. У клінічних дослідженнях у пацієнтів, що приймають дезлоратадин, знижуються рівні PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, IL-4, IL-5 та TNF- $\alpha$  [23].

Дезлоратадин продемонстрував свою ефективність у полегшенні симптомів середнього отиту з випотом [6]. Призначення дезлоратадину у складі комплексної тривалої терапії аденоїдної гіпертрофії сприяє клінічному покращенню симптомів, збільшенню прохідності носових ходів та нормалізації покриття аденоїдів слизовою оболонкою [54]. Дезлоратадин в поєднанні з ендоскопічною хірургією пазух носа може покращити клінічну ефективність, знизити рівень запальних факторів та ефективно зменшити частоту ускладнень у пацієнтів із хронічним синуситом [32].

При лікуванні мастоцитозу для полегшення шкірних симптомів (як-от жар, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк та дерматографізм) препаратами першої лінії є H<sub>1</sub>-АГП, в тому числі дезлоратадин, з можливістю збільшення терапевтичної дози до 4 разів при неефективності стандартного дозування [13].

Дезлоратадин застосовують у дерматології. Додавання дезлоратадину до терапії ізотретиноїном призводить до більш статистично значущого зниження кількості вугрових уражень, продукції шкірного сала та еритеми, зменшення частоти загострення вугрової висипки, та легшої переносимості побічних ефектів ізотретиноїну в групі додаткового призначення дезлоратадину у пацієнтів з акне. Застосування дезлоратадину полегшує перебіг еритромелалгії — рідкісного захворювання, що характеризується пекучим болем у кінцівках, пов'язаним з почервонінням та підвищенням температури шкіри [24].

#### **Бажаний шлях введення дезлоратадину і прихильність пацієнтів до терапії**

*Таблетки, що диспергуються у порожнині рота*

Для системного ефекту доставка ліків пероральним шляхом є найпоширенішим і найбажанішим шляхом введення як для твердих, так і для рідких лікарських форм. Перорально вводяться щонайменше 90 % усіх препаратів, що використовуються для забезпечення системного ефекту. Пероральний шлях наразі є золотим стандартом у фармацевтичній промисловості, де він вважається найбезпечнішим, найекономічнішим та найзручнішим методом доставки ліків, що забезпечує найвищий рівень дотримання пацієнтами режиму прийому. Тверді лікарські форми популярні завдяки легкості введення, точному дозуванню, самостійному використанню без сторонньої допомоги, уникненню болю (як-от при ін'єкціях) та, найголовніше, дотриманню пацієнтом режиму терапії. Таблетки та капсули є найпопулярнішими твердими лікарськими формами [19].

Однак багато осіб стикаються з труднощами при ковтанні таблеток і твердих желатинових капсул. Така проблема зустрічається у всіх групах пацієнтів, але особливо у дітей та геріатричних хворих, пацієнтів з порушеним ковтанням (дисфагією), лежачих хворих, а також у осіб з інтелектуальними особливостями. У пацієнтів з нудотою, порушенням спорожнення шлунка та іншими шлунковими розладами є нюанси, котрі впливають на затримку всмоктування препарату. У цих осіб є ризик недотримання режиму лікування та неефективної терапії. Також

іноді трапляються ситуації, коли пацієнту необхідно терміново прийняти таблетку там, де у нього немає з собою води, як-от у мандрівці [19].

Завдяки досягненням в технологічній сфері виробництва розроблені таблетки, що розчиняються в роті (orodispersible tablets / orally disintegrating tablets), котрі також називають таблетками, що розсмоктуються в роті (mouth-dissolving tablets), таблетками, що швидко розчиняються (rapid-dissolving tablets, fast-disintegrating tablets, fast-dissolving tablets). Наразі Європейська фармакопея використовує термін «таблетки, що розчиняються в роті, orodispersible tablets». Вони визначаються як таблетки без оболонки, призначені для розміщення в роті, де вони легко розчиняються в межах до 3 хвилин і не потребують ковтання. Фармакопея США також схвалила ці лікарські форми як orodispersible tablets. Отже, таблетки, що диспергуються у порожнині рота, є твердими однодозовими лікарськими формами, подібними до звичайних таблеток, але складаються з супердезінтегрантів, які допомагають їм розчинити таблетки у присутності слини протягом хвилини без будь-яких труднощів з ковтанням [19, 25, 34].

При попаданні в ротову порожнину ці лікарські форми миттєво розпадаються, вивільняючи препарат, який розчиняється або диспергується в слині. Препарат здатен проникати крізь тканини слизової оболонки рота та дифундувати та розподілятися в епітелії верхньої частини шлунково-кишкового тракту, звідки досягає системного кровотоку [34].

Таблетки, що диспергуються у порожнині рота, мають кілька переваг щодо стабільності, введення без води, точного дозування, простоти виробництва, малого розміру упаковки та зручності у транспортуванні, зберіганні та користуванні. Легкість введення робить їх дуже популярною лікарською формою. Завдяки наявності супердезінтегрантів, вони швидко розчиняються, що призводить до швидкого всмоктування препарату, що, у свою чергу, забезпечує швидкий початок дії. Оскільки всмоктування відбувається безпосередньо з рота, біодоступність препарату зростає. Ліки, які містяться в таблетках, що диспергуються у порожнині рота, також не страждають від метаболізму першого проходження [19]. Їх перевагою є точне дозування у порівнянні з рідинами [25].

В Україні дезлоратадин у формі таблеток, що диспергуються у порожнині рота, представлений у лікарському засобі Хітакса. Засіб має два дозування — 2,5 та 5 мг, що є надзвичайно цінним для педіатричної практики. Більшість АГП для дітей випуска-

ють у формі сиропів, котрі містять у своєму складі такі допоміжні речовини як пропіленгліколь, розчин сорбіту, кислота лимонна, натрію цитрату дигідрат, натрію бензоат, динатрію едетат, цукроза, віддушка натуральна та штучна зі смаком жувальної гумки, барвник жовтий [40]. Це створює дисонанс, коли дітям з алергічною патологією, багато з котрих мають декілька алергічних захворювань, а також можливо інші супутні патології, дотримуються елімінаційних заходів, призначають ліки з підсолоджувачами, барвниками та ароматизаторами. Справжньою знахідкою для клініцистів в цьому сенсі є препарат Хітакса у дозі 2,5 мг, схвалений для призначення дітям від 6 років.

Дітям віком від 6 до 12 років препарат призначають по 1 таблетці, що містить 2,5 мг дезлоратадину, 1 раз на добу, а дорослим та підліткам (віком від 12 років) по 1 таблетці, що містить 5 мг дезлоратадину (або по 2 таблетки, що містить 2,5 мг), 1 раз на добу незалежно від вживання їжі, для усунення симптомів, асоційованих з АР (включаючи інтермітуючий і персистуючий) та кропив'янкою.

Терапію інтермітуючого АР (наявність симптомів менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів поспіль) необхідно проводити з урахуванням даних анамнезу: припинити після зникнення симптомів та відновити після повторного їх виникнення. При персистуючому АР (наявність симптомів більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів поспіль) необхідно продовжувати лікування протягом усього період контакту з алергеном.

Отже, дезлоратадин має високу селективність до гістамінових  $H_1$ -рецепторів, не проникає через ГЕБ та має мінімальні побічні ефекти. Дезлоратадин як «новий» АГП другого покоління має надзвичайно сприятливий профіль безпеки, не впливає на ЦНС, здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами, не погіршує когнітивні функції, не взаємодіє з іншими препаратами, не посилює шкідливий вплив алкоголю (етанолу) та зменшує сонливість порівняно з плацебо у пацієнтів з алергією [29, 33].

Дезлоратадин безпечний та добре переноситься, не має впливу на серцево-судинну систему [21]. Препарат є високоефективним у зменшенні симптомів алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки, а широкий терапевтичний індекс дозволяє використовувати його у високих дозах без пов'язаних з токсичністю передозування побоювань [29].

Дезлоратадин повністю відповідає сучасним вимогам до АГП. Завдяки швидкому початку дії, кращій ефективності та малій кількості побічних ефектів,

він гідний широкого клінічного застосування [23].

Ородисперговані таблетки мають потенційні переваги над традиційними твердими лікарськими формами. Така система є одним із найвидатніших винаходів серед усіх нових систем доставки ліків. Вони покращили дотримання пацієнтами режиму лікування, зручність, біодоступність та швидкий початок дії. Впровадження швидкорозчинних лікарських форм з маскуванням смаку вирішило деякі проблеми, що виникають при введенні ліків дітям та літнім пацієнтам, які становлять значну частину населення світу [19].

Вказані особливості, простота використання та доступна ціна дозволяють розглядати дезлоратадин у формі таблеток, що диспергуються у порожнині рота, як препарат вибору при всіх формах АР, кон'юнктивіту та кропив'янки дорослим та дітям. Щодо лікування кропив'янки, дезлоратадин призначають не лише як препарат першої, але й як препарат другої лінії (після максимального 4-кратного збільшення дози у разі відсутності ефективності стандартної дози, що вводиться протягом 2 тижнів) [29].

## Висновки

Дезлоратадин є потужним та селективним зворотнім агоністом  $H_1$ -гістамінових рецепторів. Терапія дезлоратадином забезпечує швидке, ефективне та стійке полегшення симптомів при алергічних захворюваннях та проявляє адитивну протизапальну активність, пов'язану з модуляцією цитокінів, молекул адгезії та ефекторних клітин, як-от еозинофіли. Дезлоратадин забезпечує хороший профіль безпеки та переносимості без клінічно значущого фармакокінетичного впливу їжі, ліків або кишкових транспортних білків, а також без взаємодії з цитохромом Р 450 3А (СУР3А), не має антихолінергічної активності, седативного ефекту, не викликає когнітивних чи психомоторних порушень. Таким чином, дезлоратадин відповідає всім критеріям ефективності, безпеки та економічної доцільності антигістамінних препаратів.

Дезлоратадин у формі таблеток, що диспергуються у порожнині рота, є вартим вибором для належного лікування алергічних захворювань, особливо у педіатричній практиці.

## DESLORATADINE IN A MODERN ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A VALUABLE CHOICE FOR THE PROPER TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Yu. I. Feshchenko<sup>1</sup>, G. L. Gumeniuk<sup>2</sup>, M. O. Polianska<sup>1</sup>, S. G. Opimakh<sup>1</sup>, S. V. Zaikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SO "Yanovskyi National scientific center of phthysiatry, pulmonology and allergology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Allergic diseases are widespread and their diverse symptoms cause a lot of suffering for patients. The pathogenetic mechanisms that lead to such symptoms as vasodilation, increased vascular permeability, tissue edema and redness, smooth muscle contraction, stimulation of sensory nerves (causing itching or mild pain), and mucus production, are caused mainly by the effects of the mediator histamine. Since 1937, the first half century of research and development of anti-allergy medications has led to the emergence of first-generation antihistamines with an unacceptable safety profile, that were toxic to the central nervous and cardiovascular systems. Non-sedating second-generation antihistamines and their metabolites are now available in clinical practice, among which desloratadine has got most appealing efficacy/safety and cost/effectiveness profiles. Desloratadine is the drug of choice for all forms of allergic rhinitis, conjunctivitis, and urticaria in adults and children. Desloratadine therapy provides rapid, effective and sustained relief of symptoms in allergic diseases and exhibits additive anti-inflammatory activity. Desloratadine provides a good safety and tolerability profile without its pharmacokinetics being significantly affected by food and drugs or interactions with cytochrome P 450 3A, has no anticholinergic activity, no sedative effect, and does not cause cognitive or psychomotor impairment. Thus, desloratadine meets all the criteria for efficacy, safety and cost-effectiveness of antihistamines. Easy to use and affordable desloratadine in the form of orodispersible tablets is a sensible choice for the appropriate treatment of allergic diseases, especially in pediatric practice.

**Key words:** allergic disorders, histamine, H1-antihistamine(s), allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, urticaria, desloratadine, orodispersible tablets, efficacy, safety.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.  
**Джерела фінансування.** Робота виконувалась без жодної фінансової підтримки.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The work was not funded.

## REFERENCES

1. Abdulrazzaq YM, Bastaki SMA, Adeghate E. Histamine H3 receptor antagonists - Roles in neurological and endocrine diseases and diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112947>.
2. Adham T. Treatment of Allergic Rhinitis With Desloratadine: Results of a Multinational Observational Study in the Middle East Gulf Region. *World Allergy Organization Journal.* 2011;4(8):130-134. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e31822a6e9a>.

3. Allergy Mechanism Diagram — Medical Science Vector Image. Available from: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/allergy-mechanism-diagram-medical-science-vector-50154164> (last accessed 30.03.2026).
4. Alska E, Doligalska A, Napiórkowska-Baran K, Dolina M, Osińska K, Pilichowicz A, et al. Global Burden of Allergies: Mechanisms of Development, Challenges in Diagnosis, and Treatment. *Life (Basel)*. 2025;15(6):878. <https://doi.org/10.3390/life15060878>.
5. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Investig*. 2010;30(2):109-22. <https://doi.org/10.2165/11530930-000000000-00000>.
6. Barazi R, Adib H, Ziaadeh G, Khalifeh E, Tamim H. The Effect of Desloratadine on Chronic Otitis Media with Effusion in Children Requiring Grommet. *J Otol Rhinol*. 2017;6:1. doi: 10.4172/2324-8785.1000306.
7. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):485-91. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62086-8.
8. Blank U, Falcone FH, Nilsson G. The history of mast cell and basophil research - some lessons learnt from the last century. *Allergy*. 2013;68(9):1093-101. <https://doi.org/10.1111/all.12197>.
9. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, et al; ACCEPT-1 study group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy*. 2009;64(10):1516-1523. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02115.x>.
10. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Jensen CB, et al; ACCEPT-2 Study Group. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA<sup>2</sup>LEN study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):395-402. <https://doi.org/10.1159/000316351>.
11. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
12. Bousquet J, Zuberbier T, Canonica GW, Fokkens WJ, Gopalan G, Shekar T. Randomized controlled trial of desloratadine for persistent allergic rhinitis: correlations between symptom improvement and quality of life. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(3):274-82. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3668>.
13. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022040. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2022.040>.
14. Burks AW, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, Peebles RS, et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice* (9th ed.). 2020. Elsevier. ISBN 9780323544245.
15. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):47-53. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182093e19.
16. Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: Newer antihistamines. Update 2. Available from: [https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-01/Antihistamines\\_final\\_report\\_update\\_2\\_unshaded\\_MAY\\_10.pdf](https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-01/Antihistamines_final_report_update_2_unshaded_MAY_10.pdf) (last accessed 02.04.2026).
17. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>.
18. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho Cd. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):195-210. doi: 10.1590/s0365-05962010000200010.
19. Dey P, Maiti S. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sci Biol Med*. 2010;1(1):2-5. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.71663>.
20. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:61. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0375-9>.
21. González-Núñez V, Valero A, Mullol J. Safety evaluation of desloratadine in allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(3):445-53. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.788148>.
22. Gould BE, Dyer RM. *Pathophysiology for the health professions* (4th ed.). 2010. Saunders. ISBN-13: 978-1437709650.
23. Gu Q, He G, Fan J, Li J, Li D, Zhao L, et al. Randomized controlled study of desloratadine citrate and loratadine in the treatment of allergic rhinitis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):4388-4395.
24. Hsieh CY, Tsai TF. Use of H-1 Antihistamine in Dermatology: More than Itch and Urticaria Control: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):719-732. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00524-w>.
25. Jain D, Amul M. A Review - Formulation & Development of Orodispersible Tablet. *Int J Pharm Eru*. 2014;4:21-38.
26. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851-2874. <https://doi.org/10.1111/all.15889>.
27. Kapadia S, Nageswaramma S, Shah K, Singh A, Mahajan SC, Deshpande A, et al. The Efficacy and Safety of High Dose (10 mg) of Desloratadine (Dazit® 10) in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in India: A Phase III, Multicentric, Open-Label, Single-Arm Study. *Cureus*. 2024;16(1):e53125. doi: 10.7759/cureus.53125.
28. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213. <https://doi.org/10.3390/ijms20010213>.
29. Kuna P, Jurkiewicz D, Czarnaicka-Operacz MM, Pawliczak R, Woron J, Moniuszko M, et al. The role and choice criteria of antihistamines in allergy management - expert opinion. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(6):397-410. <https://doi.org/10.5114/pdia.2016.63942>.
30. Li S, Zhang X, Li Z, Jiang X, Zhang N, Zhang J, et al. Desloratadine Ameliorates Olfactory Disorder and Suppresses AMPA Receptor GluA1 Expression in Allergic Rhinitis Rat. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020;68(1):6. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00569-3>.
31. Lisiecka MZ. Evolution, mechanism of action, and clinical applications of three generations of antihistamines. *Innovaciencia*. 2024;12(1):e3651. <https://doi.org/10.15649/2346075X.3651>.
32. Ma M, Liu L, Jin W, Chen H, Zhou T, Tong B. Study on the effects of desloratadine citrate disodium on the postoperative complications and inflammatory response in patients with chronic sinusitis undergoing endoscopic sinus surgery. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1840-1846. PMID: 33841709; PMCID: PMC8014428.
33. Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and antihistamines in the context of allergic responses. *LymphoSign Journal*. 2019;6(2):35-51. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2018-0016>.
34. Pradip Sonwane M, Bhusnure OG, Gaikwad V, Sayyed Sarfaraz Ali, Garkal Atul, Kamble Santosh. A Review - Formulation & development of orodispersible tablet. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;5(12):3868-3881.
35. Purwaningsih LPD, Pawarti DR, Surarso B. The Effectiveness Comparison of Desloratadine and Loratadine in Reducing Total Nasal Symptom Score and the Level of Interleukin 4 in the Nasal Secretions of Allergic Rhinitis Patients. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(2):1711-1716. <https://doi.org/10.37506/ijfimt.v14i2.3183>.
36. Ramirez GA, Cardamone C, Lettieri S, Fredi M, Mormile I. Clinical and Pathophysiological Tangles Between Allergy and Autoimmunity: Deconstructing an Old Dichotomic Paradigm. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):13. <https://doi.org/10.1007/s12016-024-09020-3>.
37. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J*. 2008;1(9):145-55. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-1-9-145>.
38. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139-1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>.
39. Sullivan PW, Navaratnam P, Lorber R, Shekar T. The cost-effectiveness of treatment with desloratadine in patients with persistent allergic rhinitis. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(6):1389-1397. <https://doi.org/10.1185/03007991003750381>.
40. Summary of product characteristics. Available from: [https://www.efda.gov.et/wp-content/uploads/2024/06/Desloratadine\\_ARIA-DES-2.5-mg-per-5-ml-Syrup\\_Pharmactive-%C4%B0la%C3%A7-San.-ve.-Tic.-A.%C5%9E.pdf](https://www.efda.gov.et/wp-content/uploads/2024/06/Desloratadine_ARIA-DES-2.5-mg-per-5-ml-Syrup_Pharmactive-%C4%B0la%C3%A7-San.-ve.-Tic.-A.%C5%9E.pdf) (last accessed 16.04.2026).
41. Tanno LK, Calderon MA, Smith HE, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Demoly P; Joint Allergy Academies. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *World Allergy Organ J*. 2016;9:24. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0115-2>.
42. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and

- Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol.* 2018;9:1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>.
43. Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol.* 2015;6:65. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00065>.
44. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol.* 2020;177(3):469-489. <https://doi.org/10.1111/bph.14524>.
45. Torkildsen GL, Gomes P, Welch D, Gopalan G, Srinivasan S. Evaluation of desloratadine on conjunctival allergen challenge-induced ocular symptoms. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1052-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03224.x>.
46. Tripodi S, Marra AM, Pingitore G. Epidemiology of Allergic Diseases. In: Caffarelli C, Marseglia GL. (eds). *Textbook of Pediatric Allergy.* 2024. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-71283-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-71283-8_1).
47. Vieira RJ, Sousa-Pinto B, Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bognanni A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)-EAACI Guidelines-2024-2025 Revision: Part II-Guidelines on Oral and Ocular Treatments. *Allergy.* 2026 Mar 24. <https://doi.org/10.1111/all.70305>.
48. Villa E, Rogkakou A, Garelli V, Canonica GW. Review of Desloratadine Data Using the ARIA Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2012;5(Suppl 1):S6-S13. doi: 10.1097/WOX.0b013e318216b438.
49. Wang D, Guo Q, Wu Z, Li M, He B, Du Y, et al. Molecular mechanism of antihistamines recognition and regulation of the histamine H1 receptor. *Nat Commun.* 2024;15(1):84. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44477-4>.
50. What is an Allergy? Available from: <https://cure.ae/en/blog/what-is-an-allergy.html> (last accessed 30.03.2026).
51. Xiang YK, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(5):551-569. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2345731>.
52. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, et al. The international guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2026; Feb 6. doi: 10.1111/all.70210.
53. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-766. <https://dx.doi.org/10.1111/all.15090>.
54. Zwierz A, Domagalski K, Masna K, Burduk P. Maximal medical treatment of adenoid hypertrophy: a prospective study of preschool children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(5):2477-2487. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08459-6>.

**Цитування:** Фещенко ЮІ, Гуменюк ГЛ, Полянська МО, Опімах СГ, Зайков СВ. Дезлоратадин у сучасній системі пероральної доставки ліків: вартий вибір для належного лікування алергічних захворювань. *Астма та алергія.* 2026;25(2):26–41. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-2-26-41.

**Cited:** Feshchenko YuI, Gumeniuk GL, Polianska MO, Opimakh SG, Zaikov SV. Desloratadine in a modern oral drug delivery system: a valuable choice for the proper treatment of allergic diseases. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2026;25(2):26–41. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-2-26-41. Ukrainian.

#### Відомості про авторів

##### Ю. І. Фещенко

Академік НАМН України,  
Доктор мед. наук, професор.  
Генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фізіятрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4505-8287>

##### Г. А. Гуменюк\*

Професор кафедри респіраторної медицини та фізіопульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. А. Шупика.  
Д-р мед. наук, професор.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

##### М. О. Полянська

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фізіятрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Канд. мед. наук.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0305-7988>

##### С. Г. Опімах

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фізіятрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Канд. мед. наук.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4631-2048>

##### С. В. Зайков

Професор кафедри респіраторної медицини та фізіопульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. А. Шупика,  
9, вул. Дорогожичська, 04112, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

#### Information about authors

##### Yu. I. Feshchenko

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Dr. Med. Sci., Professor.  
General Director of the SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

##### G. L. Gumeniuk

Professor of the Respiratory Medicine and Phthisiopulmonology Department Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
Dr. Med. Sci., Professor.  
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### M. O. Polianska

Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
Candidate of Medical Science.  
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### S. G. Opimakh

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
Candidate of Medical Science.  
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### S. V. Zaikov

Professor of the Respiratory Medicine and Phthisiopulmonology Department Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
Dr. Med. Sci., Professor.  
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 14.04.2026 р.

Після доопрацювання / Revised: 29.05.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 09.06.2026 р.