

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

НАУМЕНКО МАРГАРИТА ЛЕОНИДОВНА

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Шишиморов Иван Николаевич
доктор медицинских наук, доцент

Волгоград, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	14
1.1 Особенности эпидемиологии аллергического ринита в детском возрасте	14
1.2 Патогенетические подходы к терапии аллергического ринита.....	18
1.3 Фармакоэпидемиология аллергического ринита	24
1.4 Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита.....	29
1.5 Гетерогенность аллергического ринита и персонификация фармакотерапии.....	43
1.6 Фармакоэкономика аллергического ринита	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Структура исследования	57
2.2 Методика проведения ретроспективного описательного исследования	57
2.3 Методика проведения открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности антигистаминных препаратов у детей с аллергическим ринитом	59
2.4 Методика проведения фармакоэкономического анализа эффективности терапии АГП 2-го поколения.....	65
2.5 Методы статистической обработки данных.....	66
ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ.....	68
3.1 Общая характеристика группы амбулаторных пациентов	68
3.2 Структура назначений лекарственных средств, рекомендуемых для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе.....	69
3.3 Стереотипы назначения врачами лекарственных средств для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе.....	77
3.4 Анализ рациональности выбора фармакотерапевтических режимов на амбулаторном этапе.....	82
3.5 Анализ причин нерационального использования лекарственных средств, назначаемых врачами различных специальностей для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе.....	87

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ СЕЗОННОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНТЕ У ДЕТЕЙ	92
4.1 Исходная характеристика пациентов в группах лечения	92
4.2 Сравнительная оценка клинической эффективности цетиризина, биластина и рупатадина в группах лечения.....	95
4.3 Клиническая эффективность цетиризина, биластина и рупатадина у пациентов с мультиморбидным аллергическим ринитом	103
ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ СЕЗОННОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНТЕ У ДЕТЕЙ.....	111
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ....	116
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134
Приложение 1	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность аллергического ринита (АР) в детской популяции неуклонно растет и достигает в некоторых странах 40% (Licari A. et al., 2023). Это связано как с учащением случаев манифестации заболевания в более раннем возрасте, так и с увеличением частоты встречаемости данного заболевания в традиционных для него возрастных группах (Imoto Y. et al., 2024; Ha J. et al., 2020). Однако данные официальной статистики о регистрируемой заболеваемости АР во многих странах отличаются от его фактической распространенности, что указывает на проблемы гиподиагностики и недостаточной настороженности в отношении АР со стороны медицинского сообщества и общества в целом (Астафьева Н.Г. и др., 2022; Schuler Iv C.F. et al., 2021; Esteban C. et al., 2021). В результате недооцененности этой проблемы и несвоевременного начала лечения лекарственная терапия имеет менее высокую эффективность как в отношении клинических проявлений заболевания, так и в отношении рисков манифестации и прогрессирования сопутствующих заболеваний (Бережанский П.В. и др., 2023; Геппе Н.А. и др., 2021; Lindqvist M. et al., 2023).

Последние несколько десятилетий основными международными рекомендациями по диагностике и лечению АР являются регулярно пересматриваемые (2001–2024) экспертные консенсусы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Однако предлагаемые в них терапевтические и диагностические алгоритмы мало учитывают особенности детского АР. Это связано с немногочисленными результатами фармакоэпидемиологических исследований и RWD (Real World Data) – наблюдений в детской популяции. При этом рациональная и своевременная терапия АР у детей имеет особое значение в

предотвращении перехода персистирующей воспалительной реакции дыхательных путей с локального на системный уровень и снижении риска развития бронхиальной астмы (БА) (Bousquet J., Khaltaev N. et al., 2008).

Даже абсолютное следование клиническим рекомендациям часто не гарантирует быстрого достижения контролируемого течения АР (Bousquet J. et al., 2022), что объясняется генотипической, иммунопатогенетической и фенотипической гетерогенностью данного заболевания (Shin Y.H. et al., 2024; Cruz Á.A. et al., 2024). С целью преодоления вариабельности фармакотерапевтического ответа продолжается поиск клинически значимых фенотипов АР для последующей разработки персонифицированных подходов к лечению. Однако результаты репрезентативных многоцентровых клинических исследований сравнения эффективности различных фармакотерапевтических алгоритмов среди гетерогенных по фенотипу заболевания групп в открытых источниках нами не найдены.

Препаратами стартовой терапии АР являются антигистаминные препараты (АГП) второго поколения (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024), которые обладают быстрым фармакотерапевтическим эффектом. В реальной клинической практике АГП используются пациентами наиболее часто и длительно, нередко в рамках самолечения (Nakajima R. et al., 2022). Данный класс лекарственных препаратов постепенно расширяется за счет появления усовершенствованных молекул, обладающих более выраженной эффективностью и/или дополнительными фармакодинамическими эффектами. За последние 15 лет на фармацевтическом рынке Российской Федерации было зарегистрировано два новых антигистаминных препарата второго поколения: рупатадин (2011г.) и биластин (2016 г.). В результате исследований *in-vivo* и *in-vitro* данные препараты продемонстрировали дополнительный противовоспалительный эффект. Клинико-фармакологические особенности действия биластина связаны с высокой специфической аффинностью препарата к периферическим H1-гистаминовым рецепторам при очень низкой аффинности к другим типам рецепторов (мускариновым M3-рецепторам, α 1-адренорецепторам, β 2-адренорецепторам и H2-

и H3-гистаминовым) (Alvarez-Mon M. et al., 2009). Рупатадин также обладает высоким сродством к H1-гистаминовым рецепторам, обеспечивая их длительную блокаду (Susan J. Keam, et al., 2007; Полевщиков А.В., 2014). При этом в многочисленных исследованиях установлен важный дополнительный противовоспалительный механизм действия рупатадина, который реализуется посредством блокады рецепторов фактора активации тромбоцитов (Susan J. Keam, et al., 2007; Rosa M. Muñoz-Cano et al., 2019). Таким образом, современные АГП обладают дополнительным фармакологическим потенциалом для достижения контролируемого течения АР.

Действующие клинические рекомендации не предлагают алгоритмов выбора АГП второго поколения на основе их фармакологических особенностей, оставляя выбор препарата на усмотрение лечащего врача. Разработка персонифицированных подходов к назначению АГП второго поколения может снизить вариабельность фармакотерапевтического ответа и повысить эффективность терапии аллергического ринита.

Степень разработанности темы

Фармакоэпидемиологические исследования, задачей которых является выявление различий между реально сложившимися подходами к назначению фармакотерапии и рекомендованной тактикой лечения аллергического ринита, проводились в различных регионах РФ (Астафьева Н.Г., 2012; Шишиморов И.Н., 2009; Петров В.И., 2001). Крупным отечественным многоцентровым фармакоэпидемиологическим исследованием у детей с аллергическим ринитом, в которое было включено 14 центров из различных регионов России, в том числе из Волгоградской области, является проект «АСПЕКТ-2001» (Антиаллергические средства в педиатрической практике) (Петров В.И. и др., 2001). В связи с высокой

значимостью и распространенностью аллергического ринита среди населения Волгоградской области коллектив Волгоградского государственного медицинского университета проводил многолетний фармакоэпидемиологический мониторинг, направленный на изучение реальной практики ведения аллергического ринита у детей врачами различных специальностей в регионе (Шишиморов И.Н., 2009). Указанные фармакоэпидемиологические исследования установили, что антигистаминные препараты были самыми назначаемыми средствами для лечения аллергического ринита у детей.

Исследования сравнительной клинической эффективности антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита выполнялись как в России, так и за рубежом (Maiti R. et al., 2010; Sastre J. et al., 2012; Nayak A.S. et al., 2017). Однако в педиатрической популяции прямые сравнительные исследования эффективности антигистаминных препаратов второго поколения для лечения аллергического ринита являются немногочисленными и требуют дальнейшей разработки.

Цель исследования

Повышение эффективности терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей путем разработки персонифицированных алгоритмов назначения антигистаминных препаратов второго поколения.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологическое исследование назначений лекарственных средств, используемых для лечения аллергического ринита у детей в медицинских организациях амбулаторного профиля г. Волгограда.

2. Провести региональный фармакоэпидемиологический мониторинг подходов к терапии аллергического ринита у детей, сравнив результаты текущего фармакоэпидемиологического исследования с данными 2001 и 2009 годов.

3. Провести анализ наиболее распространенных стереотипов и отклонений от действующих клинических рекомендаций при назначении фармакотерапии аллергического ринита у детей врачами различных специальностей, а также их возможных причин.

4. Сравнить клиническую эффективность стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином в лечении ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.

5. Провести фармакоэкономический анализ стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.

6. Разработать алгоритм персонифицированного назначения стартовой терапии ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.

Научная новизна

- Впервые проведено сравнение клинической эффективности стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином в лечении ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.

- Впервые изучено влияние мультиморбидности на эффективность стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином при сезонном персистирующем аллергическом рините у детей.

- Впервые выполнен фармакоэкономический анализ стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином при сезонном персистирующем аллергическом рините у детей.

- Впервые разработаны персонифицированные подходы к стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином сезонного персистирующего аллергического ринита у детей с учетом клинических фенотипов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные региональные особенности использования различных групп препаратов в терапии аллергического ринита и проведенная оценка рациональности их назначения могут быть использованы в материалах образовательных мероприятий для специалистов практического здравоохранения. Результаты клинической и экономической эффективности терапии аллергического ринита антигистаминными препаратами второго поколения (цетиризином, биластином и рупатадином) могут быть использованы для выбора наиболее предпочтительных стартовых режимов лечения аллергического ринита у детей, а также для дальнейшей разработки персонифицированных алгоритмов ведения пациентов с различными фенотипами сезонного персистирующего аллергического ринита.

Методология и методы исследования

Теоретической основой и методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых, занимавшихся вопросами фармакоэпидемиологии, клинической и фармаркоэкономической эффективности антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита у детей, а также экспертные точки зрения, основанные на результатах систематических обзоров и метаанализов. При разработке базовых положений фармакоэпидемиологического

этапа диссертационного исследования использовались методы сбора и систематизации ретроспективных медицинских данных, а объектом изучения данного этапа исследования были амбулаторные карты детей с аллергическим ринитом, которые наблюдались в медицинских организациях г. Волгограда. Методология проспективного клинического этапа исследования выстроена в соответствии с заявленной целью диссертационного исследования и опирается на результаты анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследований: анкетирование, клинический, статистический и фармакоэкономический. Собственные результаты, полученные в ходе выполнения всех этапов исследования, были систематизированы, а затем подвергнуты статистическому анализу. Результаты и их авторское обоснование представлены в главах диссертации, а на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным фармакоэпидемиологического мониторинга в Волгоградской области антигистаминные препараты второго поколения сохраняют лидирующую позицию в структуре назначений лекарственных препаратов для лечения аллергического ринита у детей. Несоответствие лекарственных назначений актуальным клиническим рекомендациям установлено у каждого второго пациента.
2. У детей с сезонным персистирующим аллергическим ринитом в общей популяции цетиризин, биластин и рупатадин равно эффективны в терапии ранних симптомов заболевания с фармакоэкономическими преимуществами цетиризина.
3. У детей с сезонным персистирующим аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой биластин и рупатадин эффективнее

цетиризина контролируют ранние симптомы заболевания с фармакоэкономическими преимуществами биластина.

Степень достоверности и апробация результатов

О степени достоверности результатов диссертационного исследования можно судить на основании достаточных объемов выборки ретроспективного и проспективного исследований, использованного метода стратификационной рандомизации для формирования исходных однородных групп лечения, выбора адекватных методов статистического анализа полученных результатов с использованием лицензионного программного обеспечения Stattech v. 4.7.2. (Россия).

Основные положения диссертационного исследования представлены в форме докладов на: IV Волгоградской конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), 2021; VI Волгоградской онлайн-конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), 2023; II международной междисциплинарной научно-практической конференции «Алгоритмы и персонифицированные подходы в педиатрии», 2024; IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам», 2024.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 15 от 06.06.2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и работу медицинских организаций, осуществляющих медицинскую помощь детскому населению по профилю «Аллергология и иммунология».

Личный вклад автора

Автору принадлежит проведение анализа отечественной и зарубежной специализированной литературы по изучаемой проблеме, формулирование цели и задач исследования. Автор принимал личное участие в выполнении ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведении скрининга пациентов на клиническом этапе исследования, выполнении дополнительного обследования, лечения и мониторинга эффективности терапии пациентов с аллергическим ринитом. Автором лично проведены статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов, представление результатов исследования на научно-практических мероприятиях регионального и федерального уровней. Оформление текста диссертации, автореферата и основных публикаций по теме диссертации осуществлены лично автором.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России;

1 тезисы в журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки России; 2 иных публикации по теме диссертационного исследования; 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 3 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 1 приложения. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 204 источников (43 – российских, 161 – иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Особенности эпидемиологии аллергического ринита в детском возрасте

Аллергический ринит является одним из самых распространённых хронических заболеваний в мире и одной из наиболее значимых проблем современной аллергологии (Bousquet J. et al., 2020). По данным систематического обзора (Savoure M. et al., 2020), распространённость АР в мире варьируется от 3,5% до 54,5% в Америке; от 3,6% до 22,8% в Африке; от 1,0% до 43,9% в Европе; от 1,0% до 47,9% в Азии. В России, по экспертным оценкам, от АР страдают от 10% до 24% населения (Астафьева Н.Г., 2020). При этом отмечается ежегодный рост заболеваемости АР в различных регионах нашей страны (Бережанский П.В., 2022).

По данным многоцентровых исследований программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), объединившей разные страны мира, АР является «молодым» заболеванием и часто возникает в детском возрасте. Распространённость АР составляет более 5% среди детей в возрасте 3-х лет, 8,5% среди детей в возрасте 6-7 лет и увеличивается до 14,6% среди подростков в возрасте 13-14 лет (Asher M.I. et al., 2006). В возрастной категории от 13 до 14 лет распространённость АР составила 9,2% в странах Северной и Восточной Европы, 18% в африканских государствах, 17,3% в государствах Латинской Америки и достигла 51% в Объединённых Арабских Эмиратах (Aït-Khaled N. et al., 2009). Согласно данным ранее проведенных исследований, в России распространённость АР среди детей в возрасте 13–14 лет в Краснодарском крае составила 40,3% (Григорьева В.В., 2006), в Томской области – 23,7% (Камалтынова Е.М., 2012), в Ставропольском крае – 44,6% (Глушко Е.В., 2009), в Казани – 29,6% (Клыкова Т.В., 2010), в Иркутске – 38,4% (Буйнова С.Н., 2013). Однако за последние десятилетия

заболеваемость детским АР в России увеличилась (Татаурщикова Н.С., 2018), что согласуется с результатами международных исследований. Об этом достоверно свидетельствуют результаты крупного метаанализа 22 исследований из разных стран мира (Licari A. et al., 2023), который показал тенденцию к двукратному росту диагностированного врачами АР у детей – 8,39% в 2012–2015 гг. против 19,87% в 2016–2022 годах.

Последнее исследование по оценке распространенности детского АР в Волгоградской области проводилось в 2016 году, по его результатам было установлено, что распространенность АР у дошкольников составляла 14,1 % (Садчикова Т.Л. и др., 2016). Высокая распространенность сезонного АР у детей в Волгоградской области связана с особенностями климата региона и длительным сезоном цветения (с марта по октябрь) (Рубинштейн М.З., 2003). Ввиду отсутствия более актуальных эпидемиологических данных о текущей динамике распространенности АР среди детского населения Волгоградской области можно косвенно судить по статистическим данным региона. В 2020 году количество первичных обращений пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с установленным диагнозом аллергический ринит составляло 2,2% от численности детского населения Волгоградской области (476278 человек по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Волгоградской области за 2020 год) (<https://34.rosstat.gov.ru/news/document/87560>).

Данные медицинской статистики значительно отличаются от реальной эпидемиологии АР. Так, по результатам проведенного метаанализа (Бережанский П.В., 2022), в Центральном федеральном округе РФ реальная распространенность АР оказалась намного выше, чем количество официально зарегистрированных случаев этого заболевания. Первое обращение к аллергологу у половины из числа детей с дебютом симптомов в 6-7 лет случается только в возрасте 10–12 лет, т.е. через 5–6 лет после начала заболевания (Свистушкин В.М., 2020). Результаты фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в Волгограде в 2009 году, указывают на сопоставимый временной интервал от момента появления первых симптомов заболевания у детей до фактической

постановки диагноза АР – 5,5 лет. (Шишиморов И.Н., 2011). Причиной поздних обращений за квалифицированной медицинской помощью является недооценка родителями тяжести симптомов АР и необходимости своевременного начала лечения, а также недостаточная настороженность относительно АР у врачей первичного звена (Каширская Е.И. и др., 2021). Аналогичная ситуация отмечается и в других странах – результаты проведенного в Китае исследования (Tong H. et al., 2020) показали, что распространенность АР среди детей в возрасте 6–12 лет по данным самооценки – 28,6%, в то время как выставленный в медицинской документации диагноз отмечается лишь у 14,4% больных. В России лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов сезонного АР (Гайдук И.М. и др., 2012).

Следствием поздней диагностики АР в детском возрасте являются длительные временные периоды без назначения фармакотерапии или нерациональной терапии заболевания, его прогрессирование, а также присоединение сопутствующей патологии (Никифорова Г.Н. и др., 2018). У пациентов с симптомами ринита диагноз был установлен лишь в 44,3% случаев, а примерно 70% пациентов занимались самолечением (Tan R. et al., 2017). У детей АР может способствовать развитию других заболеваний дыхательных путей и уха, в частности, почти в 25% случаев АР приводит к появлению острого и хронического отита, у 30% пациентов развивается хронический риносинусит (Карпова Е.П., 2013). Ранняя манифестация симптомов АР и длительное отсутствие адекватной патогенетической терапии приводит к переходу персистирующей воспалительной реакции дыхательных путей с локального на системный уровень – реализуются риски по развитию бронхиальной астмы (БА) (Геппе Н.А., 2022). В странах Европейского союза примерно 80% пациентов с АР имеют коморбидность по БА (Roberts G., 2013). По данным исследований, до 6,6% случаев АР и БА связаны с одновременной манифестацией их симптомов, в 45,3-83,3% случаев симптомы АР предшествуют бронхиальной астме, у каждого пятого пациента АР становится сопутствующим астме диагнозом (Геппе Н.А., 2021). Установлено, что АР оказывает на качество жизни (КЖ) пациентов более выраженное влияние, чем

БА (ARIA-2024; GINA-2024; Akdis C. et al., 2015). Также установлено, что во всех случаях сочетанного АР он является весомым фактором риска неконтролируемого течения БА (Liva G.A. et al., 2021).

Аллергический ринит приводит к существенным медико-социальным проблемам и экономическим затратам наряду с другими хроническими аллергическими и неаллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей в детском возрасте (Ревякина В.А., 2022). Качество жизни пациентов с АР при отсутствии адекватного лечения неуклонно снижается. Результаты метаанализа продемонстрировали корреляцию объективных показателей течения АР с КЖ и позволили выявить преимущества для фармакотерапевтических режимов, действующих в долгосрочной перспективе (например, аллергенспецифической иммунотерапии) (Тюфилин Д.С. и др., 2020). Выраженные симптомы АР нарушают обычную деятельность (общение, учебу, занятия спортом), сон и эмоциональное состояние детей (Schuler Iv C.F. et al., 2021; Liu J., 2020). Нарушения здоровья, связанные с АР, также имеют серьезные отдаленные последствия для детей – они мешают нормальному формированию когнитивных функций, что приводит к усталости и нарушению способности учиться, концентрироваться и принимать решения (Sousa-Pinto B., 2023). Кроме того, были получены убедительные доказательства негативного влияния АР на эмоциональную сферу детей (Wang Y., 2023).

Бремя АР у детей, по данным исследования в США, было значительно недооценено (Meltzer E.O. et al., 2021). Несмотря на постоянную оптимизацию современных способов диагностики и лечения, уровень контроля АР в реальной клинической практике в настоящее время остается недостаточным (Sousa-Pinto B., 2024).

Своевременное выявление симптомов сезонного АР у детей способствует повышению эффективности терапевтических мероприятий и способно снизить негативное влияние заболевания как на конкретного пациента, так и на общество в целом, повысив качество жизни и снизив прямые и косвенные экономические потери (Blais et al., 2018). Современные согласительные документы по

аллергическому риниту (ARIA, Клинические рекомендации, 2024) признают достижение полного контроля над симптомами заболевания конечной, идеальной целью проводимого лечения. Выбор рекомендуемых терапевтических стратегий основан на их сравнительной эффективности по влиянию на качество жизни, способности снижать долгосрочные риски прогрессирования заболевания и фармакоэкономический ущерб, а также базируется на принципах доказательной медицины (Bousquet J. et.al., 2022).

1.2 Патогенетические подходы к терапии аллергического ринита

Аллергический ринит – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, развивающимся под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в полости носа (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). По своему иммунопатогенезу АР относится к аллергическим реакциям немедленного типа, которые развиваются в результате сенсibilизации организма к чужеродным веществам (Akdis C. et al., 2015).

Сенсibilизация возникает в результате нарушения физиологических механизмов иммунологической толерантности при первичном контакте с аллергеном и не сопровождается клиническими проявлениями (R. van Ree, et. al., 2014). В этот момент аллерген захватывается антиген-презентирующими клетками, в которых он распадается на пептиды и представляется в составе главного комплекса гистосовместимости (МНС-2) наивным Т-лимфоцитам, запуская IL-4-опосредованный процесс их дифференцировки в Т-хелперы второго типа (Th-2 клеткам). Th-2 клетки в присутствии IL-4, IL-13 запускают процесс трансформации наивных В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие специфические

антитела (IgE) (Blaiss M.S. et al., 2018). Этап сенсibilизации заканчивается фиксацией специфических IgE на высокоаффинных рецепторах (FcεRI) тучных клеток и базофилов, а также на низкоаффинных C-лектиновых рецепторах (FcεRII) В-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (Tidke M. et al., 2024).

После повторного контакта с аллергеном происходят его связывание со специфическим IgE, дегрануляция тучных клеток и секреция медиаторов воспаления (Cezmi A., Akdis C., 2015). Такой механизм нарушения структуры тучных клеток соответствует ранней фазе воспаления АР, развивающейся в первые несколько минут от момента контакта с аллергеном и длящейся до 4-6 часов. Одним из главных медиаторов воспаления является гистамин, связь которого с H₁-гистаминовыми рецепторами приводит к расширению сосудов и повышению их проницаемости, усилению секреции слизи, раздражению нервных окончаний (Mahdy A.M., et al., 2014). В этот период у пациентов наблюдаются клинические проявления АР в виде ринореи, зуда в полости носа и чихания (Гущин И.С., 2020). С целью селективного блокирования H₁-гистаминовых рецепторов и уменьшения клинических симптомов ранней фазы аллергического воспаления всем пациентам в качестве первой линии терапии АР рекомендуется стартово назначить один из антигистаминных препаратов системного действия второго поколения без седативного эффекта (Ненашева Н.М., 2019). При этом в существующих международных и национальных клинических рекомендациях представлена обобщенная позиция по всем АГП 2-го поколения без указания каких-либо особенностей и преимуществ конкретных препаратов (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Данная экспертная точка зрения основана на результатах систематических обзоров и метаанализов, которые подтверждают сопоставимую эффективность и безопасность различных АГП 2-го поколения (Randhawa A.S., 2022; Snidvongs K. et al., 2017). В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями к применению разрешены пероральные АГП 2-го поколения: дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин. Кроме того, применение интраназальных АГП 2-го поколения рекомендовано пациентам с АР для быстрого

купирования назальных симптомов. Допустимо использование данной группы препаратов как в монотерапии, так и в комбинации с ИнГКС. Разрешенные к применению интраназальные АГП 2-го поколения: азеластин, левокабастин (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024).

При дегрануляции тучных клеток помимо гистамина из фосфолипидов мембраны тучной клетки под действием фосфолипазы А2 образуется арахидоновая кислота. Метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, лейкотриены В4, С4, D4, Е4) увеличивают проницаемость кровеносных сосудов, стимулируют выработку слизи и способствуют сужению гладких мышц в стенках крупных бронхов (Новик Г.А., 2023). За счет селективной блокады цистеинил-лейкотриеновых рецепторов лекарственные препараты, являющиеся антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), оказывают противовоспалительное действие. При любой степени тяжести АР рекомендовано оценить рациональность их назначения. В соответствии с клиническими рекомендациями детям старше 12 лет разрешен к применению монтелукаст (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). С целью снижения интенсивности клинических проявлений допустимо применение АЛТР в сочетании с другими группами лекарственных средств (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Также АЛТР доказали свою эффективность при применении у пациентов с БА (Miligkos M., 2015).

В течение ранней фазы аллергического воспаления допустимо применение препаратов кромоглициевой кислоты. Механизм их действия связан со стабилизацией мембран тучных клеток и, следовательно, предотвращением высвобождения медиаторов воспаления (Zhang T. et.al., 2016). Однако АЛТР и кромоглициевая кислота уступают по эффективности АГП 2-го поколения, поэтому их назначение является альтернативной линией терапии АР (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024).

В соответствии с клиническими рекомендациями целесообразно начинать стартовую терапию АР как можно раньше с целью достижения большей ее эффективности (Lindqvist M. et al., 2023). При отсутствии достаточного

клинического эффекта (нарастание или неполное купирование симптомов) от терапии АГП 2-го поколения, АЛТП, препаратов кромоглициевой кислоты через 2-4 недели лечения эксперты предлагают инициировать более агрессивную противовоспалительную терапию (Bousquet J. et al., 2020).

Примерно через 4–6 часов после контакта с аллергеном развивается поздняя фаза аллергического воспаления, продолжающаяся 18–24 часа. В поздней фазе за счет активации молекул межклеточной адгезии происходит миграция Т-лимфоцитов, базофилов и эозинофилов (Eifan A.O. et al., 2016). Эти клетки инфильтрируют подслизистую оболочку носа и выделяют медиаторы воспаления, такие как лейкотриены, кинины, гистамин, хемокины и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), поддерживающие воспалительный процесс и клинические проявления аллергии (Ridolo E. et al., 2018). Вырабатываемые клетками IL-4, IL-10, IL-13 стимулируют синтез Ig E (Cezmi A., Akdis C., 2015). Кроме того, в нейтрофилах, тромбоцитах, макрофагах, тучных клетках синтезируется фактор активации тромбоцитов (ФАТ), стимулирующий агрегацию тромбоцитов с дальнейшей активацией фактора Хагемана и далее синтезом брадикинина. В свою очередь, брадикинин способствует расширению кровеносных сосудов и увеличению их проницаемости, вызывает продолжительный бронхоспазм, стимулирует гиперсекрецию слизи в дыхательных путях (Oschatz C. et al., 2011). Ключевыми продуцентами ФАТ являются эозинофилы, выделяясь из которых по механизму положительной обратной связи, ФАТ способствует активации и вовлечению новых клеточных элементов в воспалительный процесс (Новик Г.А., 2023). Поздняя фаза аллергического воспаления, сопровождающаяся гиперреактивностью слизистой носа, клинически характеризуется преобладающей длительной заложенностью носа, чиханием, зудом (Skoner D.P., 2001). При персистенции аллергена происходит трансформация поздней фазы аллергического воспаления в минимальное персистирующее воспаление, которое проявляется хронизацией процесса за счет циклической стимуляции Th-2 звена иммунитета на дальнейшую продукцию IgE и эозинофилов (Pawankar R. et al., 2005).

В качестве длительной противовоспалительной патогенетической фармакотерапии АР, оказывающей воздействие на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, пациентам со среднетяжелым и тяжелым АР рекомендовано назначение интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). За счет ингибирования фосфолипазы А2, стабилизации клеточных мембран, уменьшения проницаемости капилляров, подавления выработки цитокинов ИнГКС обладают противовоспалительным и сосудосуживающим действием и, следовательно, эффективно снижают выраженность заложенности носа, зуда, чихания и ринореи (Benninger M.S. et.al., 2003). ИнГКС обеспечивают высокую концентрацию лекарственного средства в местах локализации рецепторов на слизистой оболочке носа, что минимизирует риск системных побочных эффектов (Cezmi A., Akdis C., 2015). Рекомендованные к назначению ИнГКС: мометазон, флутиказона фуроат, флутиказона пропионат, будесонид, беклометазон. Кроме того, рекомендованы к применению комбинации ИнГКС с интраназальными АГП 2-го поколения: флутиказон/азеластин, мометазон/азеластин, мометазон/олопатадин (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Как альтернативные схемы фармакотерапии, на 3 ступени могут быть назначены комбинации ИнГКС с системными АГП 2-го поколения и АЛТП, которые в клинических исследованиях уступали по эффективности и комплаенсу фиксированной комбинации ИнГКС с интраназальными АГП 2-го поколения (Bousquet J. et al., 2020).

С целью купирования заложенности носа симптоматически коротким курсом (не более 10 дней) разрешено применение деконгестантов. Наиболее эффективным и обладающим меньшим риском возникновения побочных эффектов является применение деконгестантов в сочетании с интраназальными АГП (например, диметинден + фенилэфрин) (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024).

При сохранении выраженности симптомов АР, несмотря на адекватную терапию, или при тяжелом обострении АР возможно применение системных глюкокортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон).

Назначение этих препаратов рекомендовано коротким курсом в связи с возможным развитием побочных эффектов (Медуница Е.Н., 2015).

Для тяжелого АР на 4-ой ступени терапии препаратом выбора является омализумаб, который представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела человека к IgE (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Омализумаб связывает свободный IgE в сыворотке, не взаимодействуя с IgE, находящимися на клетке. В результате спонтанной диссоциации IgE и рецепторов происходит связывание омализумаба с IgE с дальнейшим образованием иммунных комплексов и их выведением из кровеносного русла (Chervinsky P. et al., 2003). Кроме того, клинический эффект анти-IgE-антител достигается за счет уменьшения экспрессии FcεRI на поверхности базофилов и тучных клеток (Павлова К.С., 2022).

В соответствии с национальными рекомендациями всем пациентам с АР необходимо провести специализированное аллергологическое обследование с целью выявления спектра сенсibilизации и при отсутствии противопоказаний решить вопрос о проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Эффективность данного метода лечения продемонстрирована в отношении как взрослой, так и детской когорты пациентов с АР и заключается в улучшении качества жизни пациентов за счет высоких шансов выхода в длительную немедикаментозную ремиссию. Данный иммунологический метод направлен на формирование толерантности и постепенной адаптации организма к аллергену за счет модификации выработки антител (уменьшения синтеза IgE и увеличения продукции IgG4) (Alvaro-Lozano M. et al., 2020).

Несмотря на широкий арсенал терапевтических воздействий, изученных и внедренных в практику, эффективность лечения АР у детей и взрослых остается недостаточной. В многоцентровом исследовании, проведенном в Испании в 2011 г., у 52% пациентов с АР было установлено плохо контролируемое течение заболевания на фоне проводимой фармакотерапии (Valero A. et al., 2011). Сохраняются проблемы низкого комплаенса и часто иррациональных подходов врачей к ведению таких пациентов (Passalacqua, G. et al., 2020; Bousquet J., Anto

J.M. et al., 2023). Новые научные данные о патогенетической и фенотипической гетерогенности АР, разнообразии пациентских моделей поведения указывают на возможность и необходимость разработки индивидуализированных и персонализированных алгоритмов терапии пациентов с данным заболеванием (Cheng M., 2024).

1.3 Фармакоэпидемиология аллергического ринита

Разработчики международных и отечественных консенсусов по лечению АР формулируют свои рекомендации, опираясь на принципы доказательной медицины, обобщая выводы доступных РКИ и метаанализов (Ненашева Н.М., 2018). С 2010 года ARIA стала первым руководством по лечению аллергических заболеваний, которое использовало метод оценки достоверности доказательств (известный как качество доказательств или уверенность в оценках эффекта) и силы рекомендаций в области здравоохранения без влияния коммерческих организаций – подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Guyatt G. et al, 2011). За 25 лет позиции экспертов многократно уточнялись, а многие кардинально пересматривались. ФЭИ позволяют проследить внедрение этих изменений в реальную клиническую практику, а также дополнить данные, полученные в РКИ, результатами по оценке эффективности и безопасности терапевтических вмешательств на нестандартизированной выборке пациентов с АР.

Реальная клиническая практика назначений фармакотерапии аллергического ринита гетерогенна и зависит от специальности лечащего врача, возраста пациента и его комплаентности (Bousquet J. et al., 2023). Пациентам с персистирующим АР требуются длительные курсы противовоспалительной и противоаллергической терапии, но ряд больных утрачивает комплаенс после купирования острых симптомов АР (Belhassen M. et al., 2022). Особенно часто это наблюдается в

подростковом и молодом возрасте, когда родители перестают контролировать прием лекарственных препаратов (Jones G. et al., 2024).

Ранее проведенные международные эпидемиологические и фармакоэпидемиологические исследования аллергического ринита продемонстрировали большую вариативность данных, что связано с различиями в системах здравоохранения, структуре фармацевтического рынка и стандартах оказания медицинской помощи в разных странах (Vieira R.J. et al., 2022). Поэтому особый интерес и пользу для практического здравоохранения представляют локальные мониторинговые исследования, которые позволяют оценить фармакоэпидемиологическую ситуацию в динамике с целью разработки мер по ее дальнейшей оптимизации.

Мобильные приложения контроля течения и фармакотерапии различных заболеваний у пациента могут стать ценным источником фармакоэпидемиологических данных в реальных условиях применения терапии, рекомендованной специалистами здравоохранения. С 2015 г. в 30 странах Европы был запущен проект по использованию пациентами с АР мобильного приложения MASK-air®, которое включает в себя ежедневный мониторинг выраженности симптомов АР и использования лекарственных средств (Sousa-Pinto B. et al., 2024). Анализ данных 30 000 пациентов, накопленный за 10 лет реализации этой программы, позволил установить высокую гетерогенность частоты и структуры применения различных, наиболее широко используемых пероральных H₁-антигистаминных препаратов (цетиризина, левоцетиризина, фексофенадина, лоратадина и дезлоратадина) (Vieira, Rafael J. et al., 2022) между европейскими странами. Результаты другого исследования по данным MASK-air®-мониторинга, изучающего состояние 13 122 пациентов с АР в течение 222024 дней наблюдения, продемонстрировали, что пероральные H₁-антигистаминные препараты были наиболее распространенными лекарственными средствами для моно- и комбинированных режимов лечения (Sousa-Pinto B. et al., 2022). При использовании данных MASK-air® стало возможным количественно оценить влияние аллергических заболеваний на качество жизни, учебу и

производительность труда (Sousa-Pinto B. et al., 2024). Цифровая платформа MASK-air в настоящий момент включает пациентов только с подросткового возраста (Vieira R.J. et al., 2024). Об эпидемиологии и фармакоэпидемиологии АР у детей более младших возрастных групп можно судить только по результатам немногочисленных классических проспективных и ретроспективных исследований. В Российской Федерации аналогичные MASK-air® цифровые инструменты дистанционного мониторинга клинических и фармакоэпидемиологических данных широкого внедрения на сегодняшний день не получили ввиду отсутствия отечественных аналогов.

В Российской Федерации ФЭИ терапии АР носят инициативный характер, проводятся преимущественно у взрослых пациентов, причем нерегулярно, по самостоятельно разработанным дизайнам, что затрудняет сопоставление их результатов между собой. В одном из последних опубликованных региональных (Саратовская область, 2012) фармакоэпидемиологических исследований было установлено, что у 86% взрослых пациентов с пыльцевой аллергией симптомы ринита носили персистирующий характер, среднетяжелое/тяжелое течение АР было установлено у 82% больных. Анализ типичных терапевтических подходов установил, что полипрагмазия отмечалась у 33,3% пациентов, которые получали 3 и более лекарственных препарата по поводу данной аллергопатологии. При этом 15,6% пациентов вообще не получали лечения. Отмечалась высокая частота назначения топических деконгестантов (54,6%) при весьма редкой частоте назначения топических антигистаминных препаратов (7,6%). Абсолютными лидерами по частоте назначения являлись системные антигистаминные препараты второго поколения (70,6%) и топические кортикостероиды (48,7%) (Астафьева Н.Г., 2012).

В педиатрической популяции часто сами пациенты или их родители инициируют начало, определяют продолжительность или пересматривают терапию АР самостоятельно, или по совету фармацевтического работника, или под воздействием рекламы (Козулина И.Е., 2014). Предпочтение часто отдается симптоматическим препаратам с быстрым развитием эффекта (антигистаминные

препараты, деконгестанты) с самостоятельным регулированием продолжительности лечения (Умаров У., 2024). Перспектива использования патогенетической терапии АР топическими глюкокортикостероидами воспринимается родителями настороженно и минимизируется из-за существующей у многих из них «стероидофобии» (Булгакова В.А., 2017; Асманов А.И., 2011). Складывающаяся ситуация влияет на результаты лечения АР – не позволяет добиться контролируемого течения АР, снижает качество жизни пациентов, повышает риски прогрессирования и финансовое бремя заболевания (Булгакова В.А., 2017).

Самым крупным отечественным многоцентровым фармакоэпидемиологическим исследованием у детей с аллергическим ринитом является проект «АСПЕКТ-2001» (Антиаллергические Средства в Педиатрической практике). Результаты данного исследования, в которое было включено 14 центров из различных регионов России, продемонстрировали широкое использование H₁-блокаторов гистаминовых рецепторов 1 поколения (14,84%) и кромогликата (36,93%), низкую частоту назначения ИнГКС (20,37%) и АГП 2-го поколения (27,53%), частое несоблюдение рекомендаций по ступенчатому подходу к терапии АР (Петров В.И. и др., 2001). В более позднем (2015) фармакоэпидемиологическом исследовании было установлено, что в терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами в Алтайском крае сохранялась аналогичная проблема – у 92,1% пациентов отсутствовали рекомендации ступенчатого подхода к терапии АР, при этом наиболее часто детям назначались антигистаминные препараты 2-го поколения (97,9%) и интраназальные глюкокортикостероиды (87,3%), в этих группах лидерами были цетиризин (39,7%) и мометазона фуруат (62,4%) соответственно (Шахова Н.В., 2015).

В связи со значительной распространенностью АР в Волгоградской области (как и в целом по России), широким региональным спектром пыльцевой сенсibilизации коллектив Волгоградского государственного медицинского университета на протяжении последних 20 лет проводит фармакоэпидемиологический мониторинг назначения лекарственных средств для

лечения АР у детей на территории области (Сосонная Н.А., 2001; Шишиморов И.Н., 2009). Результаты этих исследований продемонстрировали множество несоответствий реальной клинической практики ведения пациентов с АР международным и национальным клиническим рекомендациям, актуальным на момент проведения исследований. В ФЭИ 2009 года было выявлено необоснованно частое (22,4 %) назначение антигистаминных препаратов первого поколения (хлоропирамин, клемастин, мебгидролин), что являлось нецелесообразным согласно действующим клиническим рекомендациям (Шишиморов И.Н., 2011). При этом реже всего назначались наиболее эффективные и патогенетически обоснованные интраназальные глюкокортикостероиды (флутиказон, мометазон, будесонид, беклометазон), а длительность их курсовой терапии оказалась недостаточной у 45% пациентов. Учитывая доступность этих препаратов в аптечной сети, выявленные факты нерациональной фармакотерапии АР указывали на низкую осведомленность врачей о современных алгоритмах диагностики и фармакотерапии АР у детей или о нежелании внедрять их в свою практику (Шишиморов И.Н., 2009).

С 2011 года на территории Волгоградской области исследований, посвященных изучению фармакоэпидемиологии АР, не проводилось. При этом за прошедшее время неоднократно пересматривались и дополнялись как международные консенсусы, так и отечественные клинические рекомендации (ARIA, 2024; Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). С января 2025 года вступили в силу изменения Федерального закона N 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно которым медицинские организации перешли к оказанию медицинской помощи на основе разработанных и утвержденных клинических рекомендаций. Все вышеперечисленные изменения, а также динамичное развитие фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения АР диктуют необходимость проведения очередного ФЭИ с целью мониторинга ситуации назначения фармакотерапии при АР у детей в реальной клинической практике.

1.4 Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита

Одним из важнейших медиаторов воспаления в патогенезе АР является гистамин, высвобождение которого происходит вследствие дегрануляции тучных клеток с первых минут после контакта с аллергеном (Cezmi A., Akdis C., 2015). Гистамин, связываясь с H1-гистаминовыми рецепторами, вызывает вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, стимулирует секрецию слизи и активацию нервных окончаний (Mahdy A.M. et al., 2014). Такой механизм нарушения структуры тучных клеток соответствует ранней фазе воспаления АР, развивающейся в течение нескольких минут от момента контакта с аллергеном и длящейся до 4-6 часов. В этот период у пациентов наблюдаются клинические проявления ринореи, зуда в полости носа и чихания (Гущин И.С., 2020). С целью воздействия на данное звено патогенеза АГП получили широкое применение в терапии АР (Новик Г.А., 2023).

На сегодняшний день идентифицировано четыре типа гистаминовых рецепторов: H1, H2, H3 и H4 (Селимзянова Л.Р. и др., 2014). Было установлено, что H1-рецепторы экспрессируются во многих тканях и клетках (нервные и эндотелиальные клетки, сосудистые гладкомышечные клетки, респираторный эпителий, гепатоциты, дендритные клетки, лимфоциты и др.) и отвечают не только за острое и хроническое аллергическое воспаление, но и за иммунорегуляторное действие гистамина (Waller D. et al., 2022; Kenakin T.P., 2022).

Доступные с 1940-х годов, АГП являются основными методами лечения аллергических состояний, таких как аллергический ринит и крапивница (Linton S. et al., 2023). Самые ранние антигистаминные препараты имеют сходную химическую структуру с гистамином, поэтому низко селективны в отношении H1-рецепторов, имеют также высокое сродство к мускариновым, серотонинергическим, альфа-адренергическим рецепторам, другим типам

гистаминовых рецепторов и к калиевым каналам кардиомиоцитов, что приводит к развитию частых побочных эффектов (запор, сухость во рту и нечеткость зрения, кардиотоксические эффекты) (Lieberman P. et al., 2011).

С целью повышения безопасности и эффективности АГП в дальнейшем были разработаны и внедрены в клиническую практику многочисленные АГП, отличающиеся друг от друга селективностью к различным типам клеточных рецепторов, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, метаболизмом (Golightly L.K. et al., 2005). На основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров АГП классифицируются на антигистаминные препараты первого поколения (АГП 1-го поколения) и антигистаминные препараты второго поколения (АГП 2-го поколения) (Hermelingmeier K.E. et al., 2012).

АГП 1-го поколения имеют низкую внутригрупповую и межгрупповую рецепторную селективность, они липофильны и проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому блокируют гистаминовые рецепторы нейронов и обладают потенциалом подавлять центральную нервную систему, вызывать психомоторные нарушения, сонливость, коматозное состояние (Геппе Н. А., 2015). Передозировка АГП 1-го поколения может привести к антихолинергическим эффектам, таким как лихорадка, приливы, тахикардия, гипотония, судороги, сонливость, делирий, мидриаз, задержка мочи, угнетение дыхания и кома (Del Cuvillo A. et al., 2006). Их использование в клинической практике связано с повышенной седацией, снижением качества сна, снижением успеваемости в школе или продуктивности на работе, а также с повышенной сонливостью, что приводит к катастрофам на транспорте (Ravera S. al., 2006).

В 2001 году группа международных экспертов признала нецелесообразным использование АГП 1-го поколения для базисной терапии АР из-за негативного влияния на качество жизни, высоких рисков неблагоприятных событий и ускользания эффекта (тахифилаксия), предложила ограничить широкое использование АГП 1-го поколения в клинической практике в пользу более безопасных и сопоставимых по эффективности АГП 2-го поколения,

рекомендовала ограничить безрецептурный отпуск АГП 1-го поколения (Church M.K. et al., 2010; Fein M.N. et al., 2019).

Сравнительные клинические исследования продемонстрировали неоспоримые фармакокинетические и фармакодинамические преимущества и лучшим профилем безопасности АГП 2-го поколения (del Cuvillo A. et al., 2006). АГП 2-го поколения по механизму своего действия относятся к обратным агонистам гистамина, переводят баланс рецепторов в неактивное состояние и, как следствие, снижают их конститутивную активность (Church M.K. et al., 2004). АГП 2-го поколения препятствуют действию гистамина на окончания чувствительных нервов, парасимпатической рефлекторной стимуляции железистых выделений, вазодилатации и повышению посткапиллярной проницаемости, эффективно снимая основные симптомы немедленной фазы АР, такие как зуд в носу, чихание, ринорею и связанные с ними глазные симптомы. С другой стороны, АГП 2-го поколения оказывают незначительное влияние на заложенность носа, характерный симптом поздней стадии заболевания. В дополнение к этим действиям они отрицательно регулируют назальное аллергическое воспаление, снижая экспрессию воспалительных цитокинов, молекул адгезии и активацию эпителиальных клеток, эозинофилов, базофилов, тучных клеток и Т-клеток (Golightly L.K. et al., 2005).

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в РФ разрешены для назначения пациентам с АР восемь МНН АГП 2-го поколения для перорального приема (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, эбастин, биластин, рупатадин), их клинико-фармакологические характеристики описаны в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Клинико-фармакологические характеристики антигистаминных препаратов 2 поколения

МНН	Возрастные ограничения (1)	T _{1/2} , часы (1)	Сродство к рецептору, K _i (nM) (1; 2)	Пролекарство, да/нет (1)	Занятость рецепторов, % (2)		Занятость рецепторов в головном мозге, % (седация) (3; 4)
					4 ч	24 ч	
Цетиризин	до 6 месяцев	7-10	6	нет	90	57	>20% (умеренно седативный)
Левосетиризин	до 2 лет	7-10	3	нет	90	57	<20% (не седативный)
Лоратадин	до 2 лет	3-20	4	да (CYP3A4)	-	-	<20% (не седативный)
Дезлоратадин	до 6 месяцев	20-30	0,4	нет	71	43	<20% (не седативный)
Фексофенадин	до 6 лет	11-15	10	нет	95	12	<20% (не седативный)
Эбастин	до 12 лет	15-19	3	да (CYP3A4)	-	-	<20% (не седативный)
Биластин	до 12 лет	14,5	2	нет	-	60	<20% (не седативный)
Рупатадин	до 12 лет	6	1	да (CYP3A4)	90	-	<20% (не седативный)

Примечание: 1– <https://grls.rosminzdrav.ru/>; 2 – Gillard M. et al., 2005; 3 – Fukasawa T. et al., 2022; 4 – Kawauchi H. et al., 2019.

Достоверно установлено, что АГП 2-го поколения связываются с H₁-рецепторами посредством более сильной связывающей энтропии, чем АГП 1-го поколения (Hishinuma S. et al., 2014). Также было обнаружено, что АГП 2-го поколения демонстрируют большую продолжительность действия благодаря более длительному времени удержания на H₁-рецепторах (Kanamitsu K et al., 2017, Bosma R. et al., 2017). Таким образом, кинетические параметры связывания АГП с рецепторами важны для определения их эффективности in vivo.

По своей химической структуре АГП 2-го поколения сильно различаются, поэтому между препаратами второго поколения также существуют значимые отличия по силе и длительности связывания H1-рецепторов, что определяет их фармакодинамические и фармакокинетические особенности (Akimoto H., 2021).

Из одобренных для терапии АР АГП 2-го поколения лоратадин, эбастин и рупатадин являются пролекарствами, поэтому их фармакологический эффект у конкретного пациента зависит от активности ферментов печеночной биотрансформации и требует учета сопутствующих заболеваний печени и рисков межлекарственного взаимодействия (Mandola A. et al., 2019).

Вариабельность фармакотерапевтического ответа на АГП 2-го поколения зависит также от фармакогенетических особенностей каждого пациента. Полиморфизм генов, кодирующих гистаминовые рецепторы (HRH1, HRH4), метаболические ферменты (CYP3A5, CYP3A4), молекулярные транспортеры (ABCB, OAT1/2, SLCO), может оказать существенное влияние на фармакодинамические эффекты АГП (Li L. et al., 2022). Аллель HRH1 rs901865 может потенциально использоваться в качестве биомаркера для прогнозирования выраженности седации у пациентов, страдающих хронической спонтанной крапивницей и получающих лечение дезлоратадином (Li J. et al., 2020).

Полиморфизмы CYP3A5 и MDR1 являются причиной различий, наблюдаемых в фармакокинетике рупатадина и, следовательно, могут дать обоснование для безопасного и эффективного клинического использования данного АГП 2-го поколения (Xiong Y., et al., 2016). В широкую клиническую практику фармакогенетические тесты на сегодняшний день не внедрены, поэтому не могут пока быть использованы для оптимизации фармакотерапии АР (Li J. et al., 2020; Сычев Д.А., 2024).

Исследования показали, что АГП 2-го поколения являются предпочтительными из-за их благоприятного профиля безопасности при относительно низкой частоте седативного эффекта. Однако не все АГП 2-го поколения свободны от седативных эффектов, поэтому важно выбирать те, которые не ухудшают когнитивные функции (Ansotegui I.J. et al., 2024). Была разработана

молекулярная визуализация рецепторов гистамина H_1 с помощью позитронно-эмиссионной томографии с целью расчета процента занятости антигистаминными препаратами рецепторов H_1 в головном мозге, которая позволила классифицировать АГП на неседативные (<20% занятости), умеренно седативные (20–50% занятости) и седативные (>50% занятости). Среди системных АГП 2-го поколения данный показатель был минимальным для фексофенадина (<20%) и максимальным для цетиризина (>20%) (Yanai K. et al., 2011).

Препараты АГП 2-го поколения на сегодняшний день считаются препаратами первой линии при лечении АР (Bousquet J. et al., 2020). АГП 2-го поколения используются в клинической практике с 1980-х годов, и многочисленные контролируемые клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры установили их эффективность у детей и взрослых для облегчения легких и среднетяжелых симптомов персистирующего и интермиттирующего АР (Miligkos M., 2021; Compalati E. et al., 2013).

Учитывая профиль безопасности и терапевтические преимущества АГП 2-го поколения при лечении АР, современные международные и отечественные клинические руководства рекомендуют АГП 2-го поколения во всех возрастных группах в качестве стартовой терапии АР (Golightly L.K. et al., 2005; Fein M.N. et al., 2019).

Для оценки эффективности АГП 2-го поколения при АР наиболее часто используют разнообразные клинические шкалы и опросники выраженности симптомов АР, качества жизни (ВАШ, TNSS+MS, RQLQ), оценивают объективные параметры назальной обструкции (риноманометрия, нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»), объем симптоматической терапии (деконгестанты) (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Оцениваются как динамические изменения этих параметров к исходу в конкретных точках исследования, так и их кумулятивные изменения за период наблюдения (AUC). У детей проведение исследований ограничено отсутствием валидированных для детей версий многих опросников и шкал и технической сложностью оценки носового дыхания.

Результаты РКИ, метаанализов и систематических обзоров подтверждают высокую эффективность АГП 2-го поколения при ИАР и ПАР у взрослых и детей (Linton S. et al., 2023; Velentza L. et al., 2020). Исследованиями также подтверждается, что частота возникновения и выраженность побочных эффектов при приеме АГП 2-го поколения были сопоставимы с группой плацебо (Randhawa A. et al., 2021).

Многоцентровые клинические исследования с участием более 10 000 пациентов показали достоверное уменьшение клинических проявлений симптомов АР по шкале TNSS в течение первых 4-х часов после применения и значительное улучшение качества жизни (опросник RQLQ) при использовании дезлоратадина (Canonica G.W. et al., 2007), фексофенадина (Compalati E. et al., 2011), цетиризина и биластина (Horak F. et al., 2010). При этом раннее назначение АГП 2-го поколения при первых симптомах АР более эффективно облегчает дальнейшее течение заболевания (Смолкин Ю.С., 2018). В ряде исследований сравнивались эффекты профилактического лечения АГП 2-го поколения, АЛТП и ИнГКС до начала сезона пыления у пациентов с АР, в которых была продемонстрирована их сопоставимая эффективность (Kurowski M. et al., 2004). Профилактическое лечение рекомендуется начинать за 2 недели до начала поллинииции для ослабления симптомов АР во время пиковой поллинииции (Yang S.I. et al., 2023).

В действующих и предшествующих редакциях международных и отечественных согласительных документов по ведению пациентов с АР экспертами не предложено алгоритмов выбора конкретных АГП 2-го поколения, их текущий выбор оставляется на усмотрение каждого лечащего врача и основывается на его личных предпочтениях (ARIA-2019; Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). Несмотря на разнообразие АГП 2-го поколения, для многих врачей остается неясным, какой вид и какая дозировка более эффективны для пациентов с АР (Hong D. et al., 2023). Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют противоречивые результаты о различиях в эффективности АГП 2-го поколения в общей популяции пациентов, у взрослых и детей.

В 1999 году Slater J.W. в своем обзоре сделал вывод о сопоставимой эффективности АГП 2-го поколения при АР. Сравнение клинической эффективности и безопасности биластина и других АГП 2-го поколения (цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин) между собой показало сопоставимые результаты (Randhawa A. et al., 2021). Систематический обзор и сетевой метаанализ плацебо контролируемых РКИ, в которых оценивалась эффективность различных пероральных АГП 2-го поколения при АР, показал, что рупатадин (в дозах 20 мг и 10 мг) был наиболее эффективным для улучшения общих симптомов, устранения заложенности носа, ринореи и глазных симптомов у пациентов с АР среди всех задействованных антигистаминных методов лечения (Эбастин 10 мг; Эбастин 20 мг; Фексофенадин 120 мг; Фексофенадин 180 мг; Левоцетиризин 5 мг; Цетиризин 10 мг; Дезлоратадин 5 мг; Лоратадин 10 мг), а для устранения чихания и зуда в носу рупатадин 20 мг и левоцетиризин 5 мг превосходили другие вышеобозначенные АГП 2-го поколения. В то же время лоратадин 10 мг имел более низкую эффективность по сравнению другими антигистаминными препаратами (Hong D. et al., 2023).

Анализ прямых сравнительных РКИ за последние 25 лет, проведенный нами, также не позволяет сделать однозначных выводов о различиях в эффективности между АГП 2-го поколения, так как дизайны исследований значительно отличались по критериям включения, конечным точкам и продолжительности лечения. В 22 из 23 РКИ, найденных нами в базе данных PubMed, проводилось прямое парное (не множественное) сравнение эффективности АГП 2-го поколения между собой. При этом самым частым препаратом сравнения был цетиризин – 14/23 РКИ, который в 11 из 14 исследований продемонстрировал сопоставимую или более высокую эффективность и лучший профиль безопасности. (Таблица 1.2)

Таблица 1.2 – Сравнительные клинические исследования эффективности АГП 2-го поколения с 2020 по 2025 год (по данным базы данных PubMed).

Исследование, продолжительность терапии	АГП 2-го поколения	Диагноз, кол-во и возраст пациентов	Инструменты	Выводы по эффективности	Выводы по безопасности
Martínez-Cóccera C. et al., 2005	Цетиризин, Рупатадин	CAP, n=249, >18	mTDSS	Ц=P	Ц=P
Fantin S. et al., 2005	Цетиризин, Рупатадин	ПАР, n=543, >12	TNSS	P>Ц*	P>Ц*
Maiti R. et al., 2010	Рупатадин, Левоцетиризин	CAP, n=60, >18	TNSS, RQLQ, IgE	P>лЦ* P>лЦ* P>лЦ*	P=лЦ
Kuna P. et al., 2009; 2 недели	Цетиризин, Биластин	CAP, n=683, >12	TNSS	Ц=Б	Б>Ц*
Sastre J. et al., 2012.; 4 недели; 4 недели	Цетиризин, Биластин	ПАР, n=650, >18	TNSS	Ц=Б	Б=Ц
Lee C.F. et al., 2008; 12 недель	Цетиризин, Левоцетиризин	КАР, n=70, 6-12	PRQLQ, RINO nEo	Ц=лЦ Ц>лЦ* Ц>лЦ*	NA
Tzanetos D.B. et al., 2011; 1 неделя	Цетиризин, Левоцетиризин	ПАР, n=30, >18	NA	NA	Ц=лЦ
Nayak A.S. et al., 2017; 2 неделя	Цетиризин, Лоратадин	CAP, n=683, 6–11	TSSC	Ц>Л*	Ц=Л
Day J.H. et al., 2001; 2 дня	Цетиризин, Лоратадин	CAP, n=360, >18	TSSC	Ц>Л*	NA
Nunes C. et al., 2000; 7 недель	Цетиризин, Лоратадин	КАР, n=70, >18	PRQLQ, RINO nEo	Ц>Л*	NA
Hyo S. et al., 2005; 2 дня	Цетиризин, Лоратадин, Фексофенадин	CAP, n=113, >20	NSS, TNSS, RQLQ	Ц>Л*; Ц>Ф*	NA
Day J.H. et al., 2005; ½ дня	Цетиризин, Фексофенадин	CAP, n=599, >18	TSSC	Ц>Ф*	Ц=Ф

Продолжение таблицы 1.2

Hampel F. et al., 2005; 2 недели	Цетиризин, Фексофенадин	CAP, n=459, >18	TSSC	Ц=Ф	Ф>Ц*
López García A. et al., 2001; 2 недели	Цетиризин, Фексофенадин	CAP, n=176, >12	TSSC	Ц=Ф	Ц=Ф
Bachert C. et al., 2009; 2 недели	Дезлоратадин, Биластин	CAP, n=719, >12	NSS, TNSS, RQLQ	дЛ=Б дЛ=Б дЛ=Б	дЛ=Б
Maiti R. et al., 2010; 2 недели	Левосетиризин, Рупатадин	CAP, n=60, >12	IgE, TNSS, RQLQ	P>лЦ* P>лЦ* P>лЦ*	P>лЦ*
Guadaño E.M. et.al., 2004; 2 недели	Эбастин, Рупатадин	CAP, n=250, >12	TSS	P=Э	P=Э
Saint-Martin F. et.al., 2004; 2 недели	Рупатадин, Лоратадин	CAP, n=339, >12	mTDSS	P>Л*	P=Л
Okubo K. et.al., 2017; 2 недели	Биластин, Фексофенадин	КАР, n=765, >12	TNSS 1-ые сутки	Б>Ф*	NA
Ratner P.H. et.al., 2000; 4 недели	Эбастин, Лоратадин	CAP, n=565, >12	TSS	Э>Л*	NA
Prenner B.M. et.al., 2000; 2 недели	Лоратадин, Фексофенадин	CAP, n=659, >12	TSS	Л>Ф*	NA
Berger W.E. et.al., 2006; 2 недели	Дезлоратадин, Фексофенадин	CAP, n=722, >12	TSS	дЛ=Ф	дЛ=Ф
Ciprandi G. et.al., 2004; 2 недели	Левосетиризин, Дезлоратадин	CAP, n=30, >18	TSS, носовой воздушный поток, IL-4 IL-8	лЦ=дЛ лЦ>дЛ* лЦ=дЛ лЦ>дЛ*	NA

Примечание: (*) – $p < 0,05$. Ц – цетиризин; лЦ – левосетиризин; Л – лоратадин; дЛ – дезлоратадин; Ф – фексофенадин; Э – эбастин; Б – биластин; Р – рупатадин; ПАР – персистирующий аллергический ринит; CAP – сезонный

аллергический ринит; KAP – круглогодичный аллергический ринит; mTDSS – mean total daily symptom score; RINO – риноманометрия; nЕо – процент эозинофилов в мазке из носа; TSSC – total symptom severity complex.

Ввиду отсутствия общепринятой фенотипической классификации АР репрезентативные многоцентровые клинические исследования для сравнения эффективности различных АГП 2-го поколения в гетерогенных по фенотипу заболевания подгруппах не проводились.

Данные о сравнительной эффективности различных АГП 2-го поколения, полученные в RWD исследованиях, имеют целый ряд существенных ограничений – большое генерическое разнообразие АГП 2-го поколения и индивидуальная вариативность ответа на лечение, связанная с комплаенсом (Jones G. et al., 2024). Так, на июнь 2025 года на сайте Государственного реестра лекарственных средств РФ представлена информация о 27 дженериках с МНН цетиризин (<https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 18.06.2025)).

В дополнение к пероральным формам АГП 2-го поколения, терапевтической альтернативой для лечения симптомов ринита и связанных с ними глазных симптомов являются АГП 2-го поколения для местного назального и офтальмологического применения (Solé D., 2024). Интраназальные АГП 2-го поколения имеют терапевтические преимущества в виде более быстрого начала действия (до 15 мин) и большей эффективности в контроле заложенности носа (Kaliner M.A. et al., 2011). Основными представителями зарегистрированных в РФ топических АГП 2-го поколения являются азеластин, олопатадин и левокабастин. Большинство исследований показывают, что интраназальные АГП 2-го поколения превосходят интраназальные ГКС в контроле чихания, зуда, ринореи и глазных симптомов, но менее эффективны, чем последние, в снижении заложенности носа (Carr W.W. et al., 2012). Возможные побочные эффекты интраназальных АГП являются легкими и редкими (например, сонливость, головная боль, носовое кровотечение, сухость слизистых) и встречаются менее чем у 10% пациентов, получавших лечение азеластинном или олопатадином (Kalpaklioglu A.F. et al., 2010). Интраназальные АГП могут назначаться в качестве монотерапии АР и в

комбинации с другими препаратами: интраназальными ГКС, деконгестантами (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024).

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями при отсутствии должного эффекта от лечения АР на монорежиме АГП 2-го поколения у пациентов со средним, среднетяжелым и тяжелым течением АР предпочтительно назначить ИнГКС (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). При дальнейшем сохранении симптомов АР и отсутствии контроля над ними терапия усиливается за счет добавления к ИнГКС одного или нескольких противоаллергических препаратов с иным механизмом действия: кромонов, системных и/или местных АГП 2-го поколения, АЛТП (ARIA, ICAR).

Эффективность фиксированной комбинации олопатадина гидрохлорида и мометазона фуората у взрослых и детей с АР в условиях реальной клинической практики была доказана в проспективном наблюдательном исследовании «РИАЛ» (Ненашева Н.М. и др., 2024). Фиксированные комбинации ИнГКС с интраназальными АГП 2-го поколения продемонстрировали высокую клиническую эффективность и максимальный уровень комплаенса среди пациентов с АР, что подтверждено результатами систематических обзоров (Feng S. et al., 2016; Sousa-Pinto B. et al., 2024). Комбинированный режим терапии АР пероральными АГП 2-го поколения совместно с ИнГКС уступал по эффективности соответствующей фиксированной интраназальной комбинации, что могло быть связано с различиями в уровне комплаенса (ICAR, 2024).

Сочетание АГП 2-го поколения и ИнГКС направлено на получение синергического и взаимодополняющего действия лекарственных средств, ингибируя высвобождение воспалительных медиаторов на ранней и поздней фазах аллергической реакции и оказывая противовоспалительное действие (Klimek L. et al., 2024). Для ряда АГП 2-го поколения были проведены исследования, которые продемонстрировали наличие у них дополнительных противовоспалительных эффектов. В 90-х годах были получены первые доказательства дополнительной противовоспалительной активности цетиризина – способности уменьшать экспрессию ICAM-1 на эпителиальных клетках, концентрацию s-ICAM-1 и ECP у

детей с аллергическим ринитом, а не только купировать клинические симптомы заболевания (Ciprandi G. et al., 1997). Позднее были получены доказательства аналогичных эффектов левоцетиризина, который снижал исходно повышенный уровень назального оксида азота (nNO) в выдыхаемом воздухе и количество эозинофилов в слизистой носа при ПАР по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо (Bautista A.P. et al., 2011). В другом исследовании у пациентов с ПАР исходно наблюдались повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и высокие уровни ICAM-1 и VCAM-1 в сыворотке, которые через 1 месяц лечения АГП 2-го поколения (дезлоратадин и левоцетиризин) достоверно снижались, но оставались повышенными (Bocsan I.C. et al., 2021). Деалоратадин оказывал более выраженное противовоспалительное действие в снижении FeNO по сравнению с левоцетиризином (Muntean I.A. et al., 2018). При этом не было достоверных различий между исследуемыми препаратами (деалоратадин и левоцетиризин) по уровню снижения выраженности симптомов АР (Muntean I.A. et al., 2018).

В исследовании *in vitro* на модели эозинофильного воспаления комбинация дезлоратадина с мометазоном фууроатом оказывала более выраженное противовоспалительное действие (ингибирование секреции IL-6, IL-8, GM-CSF и sICAM-1), чем эти препараты, вводимые по отдельности (Mullol J. et al., 2011). В экспериментальной модели более выраженные противовоспалительные и клинические эффекты наблюдались в группе, получавшей лечение по тройному комбинированному протоколу (лоратадин+флутиказон+пранлукаст) vs альтернативных моно и комбинированных режимов, вероятно, посредством модуляции нескольких связанных механизмов на ранних и поздних фазах аллергических реакций (ShenY. et al., 2022). Клинических исследований, прямо сравнивающих противовоспалительный потенциал различных режимов фармакотерапии АР при его гетерогенных фенотипах и у пациентов разного возраста, нам найти не удалось.

За последние 15 лет на фармацевтическом рынке в России было зарегистрировано два новых МНН АГП 2-го поколения - рупатадин (2011 г.) и

биластин (2016 г.). Оба препарата разрешены к применению у детей старше 12 лет. Для данных препаратов в исследованиях *in-vivo* и *in-vitro* были установлены дополнительные противовоспалительные эффекты. Особенность механизма действия биластина связана с высокой специфической аффинностью препарата к периферическим H1-рецепторам при очень низкой аффинности к другим (мускариновым M3-рецепторам, α 1-адренорецепторам, β 2-адренорецепторам и H2- и H3-гистаминовым) рецепторам. Также биластин ингибирует высвобождение гистамина, IL-4 и TNF- α тучными клетками и гранулоцитами, что указывает на наличие противовоспалительной активности у препарата (Alvarez-Mon M. et al., 2009).

Результаты систематического обзора исследований с участием более 3000 пациентов указывают на эффективность снижения выраженности симптомов АР по шкале TNSS и достоверное улучшение качества жизни у пациентов, получавших терапию биластином. Данный препарат продемонстрировал сопоставимую с цетиризином, дезлоратадином и фексофенадином клиническую эффективность. Частота побочных эффектов при приеме биластина была сопоставима с группой плацебо. Применение биластина не сопровождалось удлинением интервала QT на ЭКГ или другими кардиотоксическими эффектами (Randhawa A. et al., 2021).

Рупатадин также обладает высоким сродством к H₁-гистаминовым рецепторам, обеспечивая их длительную блокаду (Keam S.J. et al., 2007; Полевщиков А.В., 2014). При этом в многочисленных исследованиях установлен важный дополнительный противовоспалительный механизм действия данного препарата, который реализуется посредством блокады рецепторов фактора активации тромбоцитов (ФАТ) (Keam S.J. et al., 2007; Muñoz-Cano R. et al., 2019). Продукция ФАТ является одним из важнейших последствий активации тучных клеток. ФАТ, взаимодействуя с ФАТ-рецептором, независимо от IgE, способствует развитию нового витка клеточной активации, связанного с продукцией циклооксигеназы и липоксигеназы. Эти ключевые ферменты каскада арахидоновой кислоты, в свою очередь, вызывают образование простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов и увеличение пула клеток воспаления. Блокада рецепторов ФАТ

приводит к миграции клеток в очаг воспаления и снижению образования ключевых цитокинов воспаления (TNF- α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 и др.). Это препятствует хронизации аллергического воспаления и снижает остроту уже развившегося хронического процесса (Muñoz-Cano R. et al., 2019; Полевщиков А.В., 2014).

В метаанализе 18 клинических исследований при участии более 9000 пациентов с АР установлено значительное уменьшение выраженности назальных и глазных симптомов ринита у пациентов, получавших терапию рупатадином. При этом отмечалось значительное уменьшение зуда в полости носа и чихания у пациентов, получающих рупатадин или левоцетиризин, в отличие от терапии лоратадином (Hong D. et al., 2023). Другое многоцентровое исследование (Potter P. et al., 2013) показало достоверное улучшение качества жизни пациентов, получавших рупатадин.

Наличие у рупатадина и биластина дополнительных противовоспалительных свойств предполагает их более высокую клиническую эффективность, однако прямых сравнительных исследований эффективности данных препаратов между собой и с другими АГП 2-го поколения у детей и взрослых нами найдено не было.

Таким образом, на сегодняшний день нет достаточных доказательств клиникофармакологических и фармакоэкономических преимуществ рупатадина и биластина перед другими АГП 2-го поколения, что требует проведения дальнейших исследований.

1.5 Гетерогенность аллергического ринита и персонификация фармакотерапии

Для аллергического ринита, как и для других аллергических заболеваний, характерна выраженная генотипическая, иммунопатогенетическая и фенотипическая гетерогенность (Gerth van Wijk R. et al., 2021). Патогенез АР сложен и связан с генетическими, экологическими и эпигенетическими факторами (Bousquet J., Anto J.M. et al., 2023). АР является одним из наиболее

распространенных атопических заболеваний во всем мире, которое имеет сильную генетическую составляющую, наследуемость АР оценивается более чем в 65% (Greiner A.N. et al., 2011). Для АР, как и для других аллергических заболеваний, в исследованиях с участием близнецов получены доказательства генетической наследуемости АР - уровень конкордантности для однояйцевых близнецов достигал 60% и был достоверно выше, чем в парах разнояйцевых близнецов (Van Beijsterveldt C.E. et al., 2007; Davila I. et al., 2009).

С развитием биомедицинских технологий в области молекулярной генетики также развивались подходы к выяснению гетерогенности генетики аллергических заболеваний. Генотипирование позволило проводить исследования ассоциаций по всему геному (GWAS) в больших когортах пациентов с аллергическими заболеваниями (Power R.A. et al., 2017). С помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) были идентифицированы семь локусов, связанных с АР, а также многие другие локусы, общие для АР и других аллергических заболеваний, таких как астма, атопический дерматит и аллергическая сенсibilизация (Ramasamy A. et al., 2011; Bonnelykke K. et al., 2013).

Последнее время результаты исследований указывают на ключевую роль эпигенетических факторов в фенотипическом разнообразии АР, включая изменение метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и уровней мРНК (Huang B. et al., 2014). Установлено, что под воздействием аллергенов происходят изменения метилирования ДНК (Gao Z. et al., 2021) и ацетилирования гистонов конкретных генов (North M.L., 2018). Индивидуальный иммунопатогенетический фенотип АР формируется в результате эпигенетических изменений, которые происходят в результате ассоциации генетических и экологических (аллергены, загрязнение воздуха, изменение климата, озон, курение, вирусная инфекция, токсины и др.) факторов (Choi B.Y. et al., 2021). Эпигенетическая регуляция играет важную роль в целостности эпителиального барьера, а все слизистые поверхности могут подвергаться воздействию одного и того же типа факторов окружающей среды (Steelant B. et al., 2019).

Эпигенетическая модуляция и конечный клинический фенотип во многом зависят от количества и характеристик аллергенов, к которым сформировалась сенсibilизация, а также от возраста первого контакта с аллергенами, дальнейшей частоты и длительности их воздействия на организм (Smith A.M. et al., 2021). Так, более ранняя манифестация АР в детском возрасте, сенсibilизация к определенным молекулам, а также полисенсibilизация являются предикторами риска возникновения сопутствующих аллергических заболеваний (БА и орального аллергического синдрома) и прогрессирующего течения АР (Cipriani F. et al., 2019).

В мультицентровом исследовательском проекте MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy – Механизмы развития аллергии) был идентифицирован фенотип АР, связанный с полисенсibilизацией и мультиморбидностью (Bousquet J. et al., 2015). Риск развития астмы и ринита у детей с полисенсibilизацией был выше, чем при моносенсibilизации (Fontanella S. et al., 2018). Сенсibilизация к нескольким белкам одного аллергена была связана с более тяжелым течением заболевания (АР или БА) и/или мультиморбидностью (Barber D. et al., 2021).

Таким образом, установлено существование связи между полисенсibilизацией и мультиморбидностью, включая возраст начала, количество аллергических мультиморбидных заболеваний (конъюнктивит и атопический дерматит), тяжесть заболевания, уровень эозинофилов и общий уровень IgE (Bousquet J., Shamji M.H. et al., 2023). Мультиморбидный фенотип АР+БА был ассоциирован с полисенсibilизацией в различных регионах мира - Европе (Filiou A. et al., 2022), Бразилии (Aranda C.S. et al., 2022) и Китае (Zhang W. et al., 2022).

Результаты комплексного транскриптомного анализа периферической крови выявили 8 уникальных генов (из 54 генов дифференцированно экспрессированных при АР у детей), предиктивных для мультиморбидного фенотипа (АР+БА+АтД) (Lemonnier N. et al., 2020). Это были гены (такие как CLC, IL5RA, SIGLEC8), связанные с Th-2 воспалением и регулирующие IL-5- и IL-33- иммунологические механизмы полисенсibilизации и эозинофилии. Также была идентифицирована экспрессия 27 генов, характерных для мономорбидности АР, при этом не были

идентифицированы специфические гены только для БА или только для АтД (Bousquet J., Shamji M.H. et al., 2023).

Сегодня клинически выделяют два различных фенотипа АР: мономорбидный АР (около 70–80% пациентов с АР) и мультиморбидный АР+БА (20–30%). Они представляют собой два разных заболевания с различиями на уровне генетики (Lemonnier N. et al., 2020), сенсibilизации к аллергенам, эозинофильного воспаления, возраста начала заболевания, коморбидности по конъюнктивиту (Burte E. et al., 2017), тяжести течения ринита и ответа на фармакотерапию (Burte E. et al., 2015). В эпидемиологическом когортном исследовании CONSTANCES (Франция) у пациентов с мультиморбидным АР было установлено более тяжелое течение заболевания, чем у пациентов с мономорбидным ринитом (Savoure M. et al., 2023). На фоне приема АГП 2-го поколения течение мультиморбидного АР чаще оставалось неконтролируемым, чаще требовалось лечение интраназальными кортикостероидами и фиксировался больший объем использования симптоматических препаратов (деконгестантов) (Sousa-Pinto B. et al., 2022).

Результаты исследования MASK-air также указывают на худший контроль АР на комбинированных режимах терапии при мультиморбидном фенотипе заболевания (Bedard A. et al., 2019). В поперечном кластерном анализе результатов 32 585 дней наблюдения за состоянием и терапией АР у 4210 пользователей из 19 стран был выделен «экстремальный» фенотип мультиморбидного АР («Ринит+Конъюнктивит+Астма»), который был связан с тяжелыми клиническими проявлениями ринита и конъюнктивита и низким уровнем качества жизни (Bousquet J. et al., 2018).

Действующие международные и национальные клинические рекомендации не предлагают стратегий повышения эффективности и персонализации фармакотерапии мультиморбидного АР, альтернативных четырехступенчатому стандартному алгоритму подбора объема базисной терапии. В национальных клинических рекомендациях (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024) не запрещено на третьей ступени лечения АР использовать тройные и более комбинации препаратов (ИнГКС, ИнАГП 2-го поколения, АГП 2-го поколения,

АЛТП). При неэффективности такого лечения у пациентов с тяжелым персистирующим течением АР и/или тяжелым обострением рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении омализумаба (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024). В систематическом обзоре было подтверждено влияние АГП 2-го поколения и ИнГКС на контроль астмы, причем АГП 2-го поколения чаще оказывали положительное влияние на клинические симптомы астмы и качество жизни пациентов, чем другие группы лекарств (Tameeris E. et al., 2025).

В связи с развитием таргетных медицинских технологий и широким внедрением в клиническую практику иммунобиологических препаратов появились новые возможности лечения пациентов с АР, имеющие большой потенциал в облегчении симптомов заболевания и улучшении качества жизни. Предложена многомерная стратегия выбора биологических препаратов при аллергическом рините (АР) с учетом уровня сывороточного IgE, варианта течения заболевания (сезонный/персистирующий) и наличия коморбидных заболеваний. Назначение омализумаба требует индивидуального дозирования по уровню IgE, подходит для пациентов с повышенным уровнем IgE. Для сезонного персистирующего АР приоритетно назначение омализумаба (для профилактического вмешательства за 2–4 недели до сезона пыльцы). При мультиморбидном АР, который протекает в сочетании с сопутствующими Th-2 заболеваниями, такими как БА или АтД, решается вопрос об использовании дупилумаба, который способен устранять системное воспаление (Cheng X. et al., 2025).

Помимо аллергической мультиморбидности АР в детском возрасте большое клиническое значение имеет и неаллергическая мультиморбидность (Cheng M. et al., 2024). Так, метаанализ выявил корреляционную связь между симптомами АР и синдромом дефицита внимания и гиперактивности у детей (общий балл симптомов, показатели гиперактивности/импульсивности, невнимательности) (Chuang Y. et al., 2022). АР также является наиболее распространенной неревматической сопутствующей патологией при ювенильном идиопатическом артрите (Haşlak F. et al., 2023). Мультиморбидность, связанная с АР, усугубляет общее бремя болезни у

детей и имеет долгосрочные неблагоприятные последствия для их здоровья. Поэтому важно оценивать сопутствующие заболевания у детей с АР и при необходимости рассматривать комбинированные стратегии лечения.

У 57,4% пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) наблюдаются симптомы АР и выявляются положительные результаты аллергологического тестирования, наиболее часто к аллергенам плесени и клеща домашней пыли (Носуля Е.В. и др., 2019). Фенотипическая классификация отражает клиническую гетерогенность ХРС на основе эндоскопически наблюдаемых признаков, таких как наличие назальных полипов, наличие сопутствующих или системных заболеваний и время начала заболевания (Kato A. et al., 2021). Результаты исследований указывают на потенциальную связь между аллергическим ринитом, назальными полипами и заболеваниями бронхолегочной системы, такими как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) (Ren F. et al. 2025).

Недавно были идентифицированы новые иммунопатогенетические эндотипы ХРС, уникальные по набору экспрессируемых генов. Анализ экспрессии генов в тканях ХРС сместил фокус на молекулы, продуцируемые Т-лимфоцитами типов 1, 2 и 3, которые продуцируют основные цитокины, управляющие тканевыми воспалительными паттернами. Эндотип Т1 характеризуется преимущественной экспрессией цитокинов Т1 (IFN- γ), продуцируемого клетками Th1, цитотоксическими Т-клетками, NK-клетками и врожденными лимфоидными клетками группы 1 (ILC1); эндотип Т2 — цитокинами Т2 (IL-4, IL-5 и IL-13), продуцируемыми клетками Th2, тучными клетками и ILC2 и эозинофилами; а эндотип Т3 — цитокинами Т3 (IL-17A и IL-17F), продуцируемыми клетками Th17 и ILC3. Эндотипом Т2 в первую очередь характеризуется фенотип ХРС с назальными полипами, он встречается у 80% пациентов с данным фенотипом в Европе и Северной Америке. У азиатских пациентов равно часто определяются как эндотипы Т2, так и эндотипы не-Т2 (Т1 и/или Т3) (Zhang N. et al., 2008; Cao P.P. et al., 2009; Wang X. et al., 2016). С учетом специфики данных эндотипов сегодня

проводятся исследования, оценивающие эффективность различных методов лечения ХРС (Kato A. et al., 2021).

Прогресс, достигнутый в раскрытии роли различных подгрупп иммунных клеток в патогенезе АР, таких как врожденные лимфоциты 2-го типа (ILC2), Т-хелперы 2-го типа (Th2), Т-фолликулярные хелперы (Tfh), фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr), регуляторные Т-клетки (Treg), В-клетки, В-регуляторные клетки (Breg), дендритные клетки (ДК) и эпителиальные клетки, дает возможность в ближайшем будущем улучшить алгоритмы персонализации с повышением эффективности использования аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и биологических препаратов у пациентов с АР (Zhang Y., 2022).

Кроме того, различия в проявлениях заболевания, клинических симптомах и ответа на лечение среди пациентов с АР подчеркивают сложные молекулярные механизмы, лежащие в основе заболевания. Гетерогенность этого заболевания требует не только выявления общих молекулярных маркеров, но и глубокого понимания специфических молекулярных особенностей различных фенотипов и вариантов течения заболевания.

Современные методы, используемые для диагностики и лечения АР, все еще далеки от идеала. Технология мультиомики должна использоваться для всестороннего и систематического анализа дифференциально экспрессируемой ДНК, РНК, белков и метаболитов и их биологических функций у пациентов с АР. Эти возможности позволят лучше понять внутренний патогенетический механизм АР, исследовать ключевые клетки и молекулы, которые управляют его прогрессированием, и разрабатывать персонализированное лечение АР (Нао Y., 2025).

Наиболее актуальным и близким к внедрению в практику методом персонификации терапии АР является “лечение по потребности” в зависимости от симптомов АР, что является основной альтернативой традиционному подходу (Bousquet J. et.al., 2022). Предлагается внедрить принципы динамического изменения объема терапии, так как в большинстве случаев неконтроля симптомов

АР пациенты принимают бесконтрольно различные лекарства (по данным исследования MASK-air®) (Bousquet J., 2023). Для пациентов с легкими симптомами ринита, а также в случае ухудшения состояния и невозможности получения быстрой консультативной помощи необходимо внедрение простого подхода быстрого изменения объема базисной терапии, например, с использованием электронной системы поддержки принятия клинических решений для пациентов (Courbis A.L. et al., 2018).

Требуется уточнения также целый ряд других клинических вопросов. Каким пациентам с сезонным АР необходимо профилактическое назначение препаратов до развития симптомов и каких именно групп? Какие пациенты с АР имеют максимальные риски прогрессирования и терапевтической рефрактерности? У каких групп пациентов ожидается высокая эффективность АСИТ/биологической терапии (Gerth van Wijk R. et al., 2021)?

Проведение РКИ по изучению эффективности различных терапевтических стратегий при мономорбидном и мультиморбидном АР с учетом эндотипов заболевания будет способствовать разработке персонифицированного подхода к лечению АР с более таргетным предиктивным использованием арсенала лекарственных препаратов, уже сейчас применяемых при АР.

1.6 Фармакоэкономика аллергического ринита

Влияние аллергических заболеваний на здоровье населения и экономику государства стремительно растет, что требует изменений в стратегиях их профилактики и лечения (Ivancevich J.C., 2019). Популяционная распространенность аллергических заболеваний увеличилась за последние 50 лет и затрагивает от 10 до 30% населения мира с прогнозом ВОЗ на 2050 год до 50% и более (www.worldallergy.org (дата обращения: 10.08.2025)).

Хотя ежегодные расходы на лечение пациента с АР относительно невелики (от 79 до 554 доллара на 1 пациента в год) по сравнению, например, с астмой, его высокая распространенность делает аллергический ринит дорогостоящим заболеванием для лечения в масштабах населения в целом (Dierick В. J. Н., 2020). Аллергический ринит оказывает значительное экономическое воздействие из-за прямых медицинских расходов (расходов на лекарства) и косвенных расходов, связанных со снижением производительности труда и качества жизни (Ivancevich J.C., 2019). По расчетам экспертов, только в США общие прямые медицинские расходы, связанные с АР, составляют приблизительно 3,4 млрд долларов, причем почти половина этих расходов приходится на рецептурные препараты (Meltzer E.O. et al., 2011). Точная оценка экономического ущерба АР в России затруднена ввиду отсутствия открытых источников информации, но очевидно, что он является также существенным.

К прямым затратам, связанным с АР, относятся медицинские расходы, включающие в себя стоимость амбулаторных визитов к врачам, стоимость диагностического обследования, стоимость госпитализации, а также расходы на фармакотерапию (Петров В. И., 2007). Пациенты с АР часто склонны к самолечению, редко и нерегулярно посещают лечащего врача (Bridgeman M.B., 2017). Диагностическое обследование проводится в расширенном объеме однократно при постановке диагноза, а в дальнейшем не требует больших экономических расходов (Стандарт оказания медицинской помощи; Клинические рекомендации). Поэтому значительная часть прямых медицинских расходов при АР приходится на рецептурные и безрецептурные препараты, используемые для лечения симптомов.

Несмотря на колоссальные прямые затраты общества на АР и почти 25-летний период действия и совершенствования руководств по оптимизации ведения пациентов с АР, данное заболевание остается в значительной степени “недиагностированным”, неоптимально леченным и плохо контролируемым (Scadding G.K. et al., 2025). Обзор литературы показывает, что косвенные расходы на аллергическое заболевание (которые существенно превышают прямые расходы)

увеличиваются с активностью и тяжестью заболевания (Stróžek J. et al., 2019). Некоторые исследования показали, что косвенные расходы на потерю производительности труда из-за пропущенных часов на работе по уходу за больным ребенком могут быть в три раза выше, чем расходы на отсутствие из-за собственной болезни работника (Vandenplas O. et al., 2008; Filanovsky M.G. et al., 2016). Косвенные расходы на аллергические заболевания можно значительно снизить за счет ранней диагностики и надлежащего лечения (Вишнева Е. А. и др., 2016).

Косвенные расходы, такие как пропуски рабочих дней и снижение производительности труда, также вносят значительный вклад в общее экономическое бремя АР и в три раза превышают прямые затраты (Colás C. et al., 2017). Для АР в детской популяции к косвенным расходам также относят потерю рабочего времени родителей, снижение успеваемости детей и их качества жизни, а также затраты на дополнительное медицинское обслуживание по поводу сопутствующих/связанных заболеваний (Тарасова Н.Е. и др., 2024). АР у детей часто ассоциирован с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и атопический дерматит, что увеличивает общее экономическое бремя (Вишнева Е. А. и др., 2016). У пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) плохой контроль над симптомами связан с еще более значимым снижением производительности труда и увеличением косвенных расходов (Vieira R.J. et al., 2024). При этом дети с мультиморбидным АР чаще пропускают школу из-за симптомов заболевания, что негативно сказывается на качестве их обучения (Kim S.Y. et al., 2017).

Самой значительной прямой статьей расходов при АР являются затраты на приобретение лекарственных средств, от нее в первую очередь и зависит финансовая нагрузка в каждом конкретном случае. Применением более дорогих терапевтических режимов можно объяснить то, что общие затраты на интермиттирующий АР были значительно ниже, чем на персистирующий АР. Прямые затраты на АР у пациентов с интермиттирующей астмой (507,35 евро)

были ниже, чем у пациентов с легкой персистирующей астмой (719,07 евро) и среднетяжелой персистирующей астмой (798,71 евро) (Colás C. et al., 2017).

Стоимость противоаллергических препаратов широко варьирует между различными клинико-фармакологическая группами (АГП 2-го поколения, ИнГКС, АЛТП и их комбинации) внутри каждой группы, а также между препаратами с одним МНН (генерическое разнообразие). Так как в реальной практике чаще используются комбинированные режимы фармакотерапии, стоимость 1 дня лечения АР может отличаться кратно между различными режимами (Titulaer J. et al., 2018). Фармакоэкономические исследования включают анализ стоимости-эффективности (cost-effectiveness analysis, CEA), анализ стоимости-полезности (cost-utility analysis, CUA) и анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis, CMA).

Анализ стоимости-эффективности (CEA) позволяет оценить соотношение затрат на лечение и его клинической эффективности. Например, исследования показывают, что интраназальные кортикостероиды являются более экономически эффективными по сравнению с системными АГП 2-го поколения для детей с умеренным и тяжелым АР (International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023). Также были получены результаты, согласно которым флутиказона фуруат являлся более экономически эффективным вариантом терапии по сравнению с альтернативными ИнГКС (будесонид, мометазона фуруат, триамцинолон) в Таиланде для лечения аллергического риноконъюнктивита (Yan C. et al., 2023).

Анализ стоимости-полезности (CUA): CUA учитывает не только клиническую эффективность, но и качество жизни пациентов. Использование таких показателей, как QALY (quality-adjusted life years), позволяет оценить влияние лечения на годы качественной жизни. Например, АСИТ может быть более затратной, но значительно улучшает качество жизни детей с тяжелыми формами АР (Farraia M. et al., 2023).

Анализ минимизации затрат (CMA): CMA применяется, когда сравниваемые методы лечения имеют одинаковую эффективность, но различаются по стоимости.

Например, генерики антигистаминных препаратов могут быть более экономически выгодными по сравнению с оригинальными препаратами (Singh A. et al., 2017).

В ряде фармакоэкономических исследований не только производилось сравнение фиксированных режимов терапии АР между собой, но и изучались фармакоэкономические преимущества альтернативных (ступенчатых) алгоритмов изменения фармакотерапевтических режимов в ходе лечения. Так, в одном из них было доказано, что использование ступенчатой терапии «лоратадин-флутиказона пропионат» при АР обеспечивает существенно меньшие инкрементные затраты на каждый дополнительный бессимптомный день и год качественной жизни, чем применение режима «цетиризин-флутиказона пропионат», и является экономически более оправданным (Федотова, Н.В., 2004). В другом исследовании были получены данные о том, что использование ступенчатой терапии «беклометазона дипропионат–беклометазона дипропионат+цетиризин» позволяет достигнуть наибольшего числа бессимптомных дней и лет качественной жизни (QALY) при минимальных инкрементных затратах на каждый дополнительный бессимптомный день и год качественной жизни (Слизова Т.А., 2004).

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения, способным изменить течение заболевания, однако на практике он используется относительно редко. Конкретные расходы на здравоохранение, связанные со всеми причинами и АР, снизились после начала АСИТ среди пациентов с диагнозом АР, при этом наибольшее снижение наблюдалось среди пациентов с АСИТ, достигших поддерживающей фазы лечения, в то время как у пациентов без АСИТ наблюдался рост по всем категориям, оцениваемым в течение аналогичного периода наблюдения. Снижение затрат среди пациентов с АСИТ наблюдалось, несмотря на более высокий уровень сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами без АСИТ, поскольку в группе пациентов с АСИТ наблюдались более высокие показатели атопического дерматита (7,1% против 2,7%), конъюнктивита (21,7% против 4,4%), астмы (30,1% против 7,5%) и хронического синусита (22,6% против 4,9%) (Joseph P., 2021).

Высокая стоимость биологической терапии, включая анти-IgE и анти-IL-4/IL-13 агенты, приводит к серьезному увеличению экономических затрат по сравнению с существующими фармакологическими методами лечения. Оценка этих методов лечения с фармакоэкономической точки зрения имеет важное значение для определения их ценности и доступности для пациентов. При назначении биологических препаратов, которые доказали свою эффективность при АР в клинических испытаниях, следует учитывать их экономическую эффективность, потенциально создавая более доступные варианты для пациентов с тяжелым или устойчивым к лечению АР (Cheng X., 2025). В связи с гетерогенностью АР появляется потребность в фармакоэкономических исследованиях, оценивающих выгоды различных терапевтических стратегий в фенотипически и эндотипически однородных субпопуляциях пациентов с АР. Это может способствовать снижению финансового бремени заболевания и более динамичному внедрению персонализированной тактики ведения пациентов.

Несмотря на социально-экономическую значимость аллергического ринита (АР), мало проспективных исследований было проведено в условиях реальной клинической практики и с достаточно длительным периодом наблюдения вне сценария клинического испытания (Colás C. et al., 2017). Результаты использования мобильного приложения MASK-air® (Sousa-Pinto B. et al., 2024), фиксирующего ежедневное состояние пациента с АР и потребление им лекарственных препаратов, показали высокий комплаенс к АГП. При мультиморбидном АР и АР без сопутствующих заболеваний группа АГП использовалась пациентами наиболее часто (Sousa-Pinto B. et al., 2022). При этом была выявлена значительная вариабельность в частоте применения различных пероральных АГП между странами – в Германии, Португалии и Швейцарии лидером являлся цетиризин, а во Франции, Швеции и Италии первое место было у дезлоратадина (Vieira R.J. et al., 2022). В России долгие годы среди АГП 2-го поколения лидирующую позицию занимает цетиризин (<https://pharmvestnik.ru/> (дата обращения: 10.08.2025)).

В реальной практике комплаенс к ИнГКС и интраназальным АГП оказался ниже, чем комплаенс к пероральным АГП 2-го поколения (Ivancevich J.C., 2019).

Возможно, это связано с большим количеством побочных эффектов при длительном приеме вышеуказанной лекарственной формы противоаллергических препаратов. Кроме того, техника использования назальных спреев неудовлетворительна у 90% пациентов (Scheire S., 2024). Эти обстоятельства могут коренным образом отразиться на фармакоэкономических расчетах и привести к выводам, противоположным от тех, которые были сделаны на основе результатов РКИ.

Фармакоэкономика АР является важным инструментом для оптимизации лечения и снижения экономического бремени заболевания. Современные исследования подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению, учитывающего гетерогенность заболевания, ответ на терапию и экономические аспекты. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку более экономически эффективных персонализированных, комплаенс ориентированных моделей оказания медицинской помощи пациентам с АР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структура исследования

В рамках настоящей работы дизайн исследования представлен тремя этапами.

На **первом этапе** проведено ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование с анализом амбулаторных карт пациентов с АР, которое позволило определить актуальные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита у детей, сопоставив результаты с данными, полученными в Волгоградской области в 2001 и 2009 годах.

На **втором этапе** работы выполнено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. Основной целью данного этапа было сравнение клинической эффективности стартовой фармакотерапии АГП 2-го поколения (цетиризина, рупатадина и биластина) персистирующего сезонного АР средней степени тяжести у детей.

На **третьем этапе** исследования по результатам проведенного второго этапа работы выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности терапии АГП 2-го поколения.

Дизайн всех этапов исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

2.2 Методика проведения ретроспективного описательного исследования

На первом этапе было проведено ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование с использованием данных 280 амбулаторных карт пациентов из 7 детских поликлиник г. Волгограда. Критерии включения амбулаторных карт в исследование:

1. установленный диагноз аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3, J30.4);
2. наблюдение пациентов в течение 2020 года у врачей аллергологов с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4).

Доступ к амбулаторным картам был получен по согласованию с главными врачами медицинских организаций. Выбор амбулаторных карт проводился случайным образом. На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК). Параметры, которые в нее вносились, были выбраны в соответствии с критериями, оцениваемыми в фармакоэпидемиологическом исследовании, выполненном коллективом авторов Волгоградского государственного медицинского университета в 2009 году (Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, А.В. Разваляева, А.В. Шаталин):

1. Возраст пациента на момент исследования (количество полных лет).
2. Пол пациента.
3. Клинический диагноз, указанный врачом в амбулаторной карте.
4. Сопутствующие аллергические заболевания.
5. Возраст пациента при появлении первых симптомов аллергического ринита.
6. Возраст пациента при постановке диагноза «аллергический ринит». В случае отсутствия записи о постановке диагноза за дату впервые выставленного диагноза принималась первая запись с указанным диагнозом в амбулаторной карте.
7. Специальность врача, установившего диагноз «аллергический ринит» впервые.
8. Сведения о повторных обращениях по поводу АР.

9. Назначенные лекарственные препараты для терапии аллергического ринита на момент последнего визита пациента (МНН, торговое название, лекарственная форма, кратность назначения, путь введения, длительность приема).

10. Специальность врача, назначившего терапию АР на последнем визите пациента.

11. Информация о лекарственных средствах, которые пациент получал самостоятельно для лечения АР без назначения врача.

Для дальнейшего анализа собранные данные из ИРК были перенесены в базу данных Excel Microsoft для последующей статистической обработки и анализа.

В рамках первого этапа эпидемиологического исследования был направлен письменный запрос в Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Волгоградской области с целью получения информации о количестве первичных обращений пациентов педиатрического профиля с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3, J30.4) в период с 2019 по 2024 годы. Полученные данные были проанализированы и проведена оценка количества обращений пациентов к специалистам различных профилей. Полученные данные были использованы для проведения анализа причин нерационального лечения АР в реальной клинической практике Волгоградской области.

2.3 Методика проведения открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности антигистаминных препаратов у детей с аллергическим ринитом

Второй этап исследования выполнен в дизайне 4-х недельного открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах (рисунок 2.1). Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России -
Аллергологическое отделение для детей ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Волгоград»
в период с 01.07.2020 по 31.12.2023 гг.

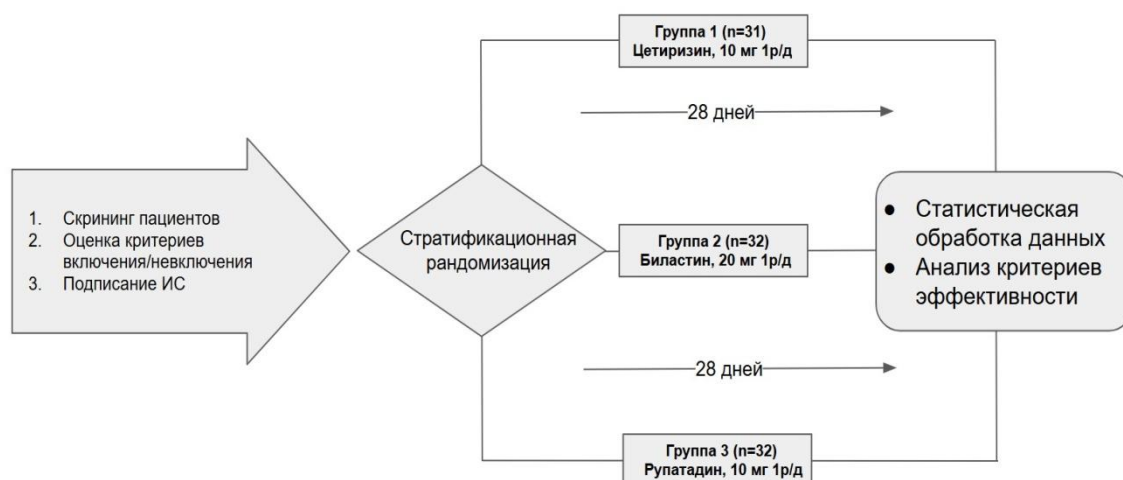


Рисунок 1.2 – Дизайн 2 этапа исследования

Критерии включения в исследование:

- Возраст пациентов от 12 до 18 лет.
- Наличие в анамнезе подтвержденного сезонного аллергического ринита средней степени тяжести, возникающего в сезон пыления на протяжении минимум 24 месяцев до момента включения в исследование.
- Возникновение персистирующих симптомов ринита >4 недель в году и >4 дней в неделю в анамнезе.
- Установленная сенсibilизация к пыльцевым аллергенам.
- Продолжительность симптомов аллергического ринита на момент включения в исследование не более 48 часов.
- Оценка тяжести течения ринита по шкале ВАШ <5 баллов
- Наличие носовых симптомов АР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание): сумма баллов по шкале reflective Total Nasal Symptoms Score (r-TNSS) не более 4: при этом не более 1 балла при оценке за каждый из симптомов;

Критерии не включения в исследование:

- Наличие симптомов персистирующего аллергического ринита в течение всего года.
- Наличие курса аллергенспецифической иммунотерапии в течение последнего года.
- Терапия омализумабом в течение последнего года.
- Использование интраназальных и системных глюкокортикостероидов, системных и топических антигистаминных препаратов, антилейкотриеновых препаратов в течение месяца перед началом исследования.
- Отсутствие контроля сопутствующей бронхиальной астмы в течение 12 месяцев до включения в исследование.
- Клинически значимое нарушение носового дыхания вследствие анатомических аномалий носа.
- Симптомы острого синусита на момент включения в исследование, а также указание на наличие частых обострений хронического синусита.
- Наличие инфекций дыхательных путей за две недели до и/или на момент включения в исследование.
- Гиперчувствительность к любому из компонентов изучаемых препаратов.
- Планирование выезда за пределы области постоянного проживания в период проведения исследования.

Критерии исключения из исследования:

- Развитие обострения сопутствующей бронхиальной астмы.
- Необходимость увеличения объема терапии аллергического ринита.
- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Используя метод стратификационной рандомизации (основные страты: пол, сопутствующая БА) все пациенты были разделены на 3 группы:

группа 1 (n=31): цетиризин 10 мг (Зиртек®, UCB FARCHIM, S.A., Швейцария) по 1 таблетке 1 раз в сутки.

группа 2 (n=32): биластин 20 мг (Никсар®, Берлин-Хеми, Италия) по 1 таблетке 1 раз в сутки;

группа 3 (n=32): рупатадин 10 мг (Рупафин®, J.U.I.A.C.H. & C.I.A., S.F., Испания) по 1 таблетке 1 раз в сутки;

В случае сильной заложенности носа пациенты имели возможность применить оксиметазолина гидрохлорид (Називин® 0,05% от Merck Selbstmedikation GmbH, Германия) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход. Максимальная продолжительность применения – 3 дня.

Критерии эффективности терапии АГП оценивались на плановых визитах пациентов (таблица 2.1). При отсутствии контроля над симптомами аллергического ринита и в случае возникновения нежелательных лекарственных реакций пациент имел право осуществить незапланированный визит.

Таблица 2.1 – Критерии эффективности терапии АР в исследовании

Критерий эффективности	Основной/ Дополнительный	Контрольные точки проведения
Доля пациентов с контролируемым АР в течение 28 дней (%)	Основной	28 день
Количество дней контролируемого течения	Основной	28 день
r-TNSS, баллы	Основной	Исходно, 3, 7, 14, 21, 28 дни
ВАШ, баллы	Основной	Исходно, 3, 7, 14, 21, 28 дни
RQLQ, баллы	Дополнительный	Исходно, 7, 14, 21, 28 дни
Δ r-TNSS, баллы	Дополнительный	3, 7, 14, 21, 28 дни
Δ ВАШ, баллы	Дополнительный	3, 7, 14, 21, 28 дни
AUC (1-28) ВАШ	Дополнительный	1-28 дни

Оценка эффективности лечения включала влияние заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценку выраженности симптомов АР по шкале оценки назальных симптомов АР (r-TNSS), оценку

качества жизни (RQLQ). Кроме того, учитывалось число дней монотерапии АГП в каждой группе; частота незапланированных визитов в связи с ухудшением состояния; частота случаев увеличения объема терапии (STEP-UP) в связи с утратой контроля.

Оценка влияния заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) проводилась ежедневно вечером до приема лекарственных препаратов. Пациент на горизонтальной градуированной линии длиной 10 см отмечал вертикальной чертой оценку влияния болезни на самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 100, где 0 — это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 — максимально выраженные проявления болезни.

Выраженность симптомов АР пациент оценивал ежедневно вечером до приема антигистаминного препарата, при этом симптомы учитывались за период с вечера предыдущего дня до вечера текущего дня. Выраженность назальных (зуд, чихание, заложенность носа, водянистые выделения из носа) симптомов пациент отмечал в дневнике самоконтроля, которые оценивались в баллах с использованием шкалы симптомов: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкие симптомы, эпизодически появляющиеся; 2 — симптомы средней силы; 3 — выраженные проявления, отмечающиеся большую часть дня. На основании анализа дневника самоконтроля пациента рассчитывался суммарный балл симптомов.

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью валидированного опросника по качеству жизни больных риноконъюнктивитом со стандартными видами деятельности (RQLQ(S)) для пациентов ≥ 12 лет. Опросник включал 28 вопросов по 7 разделам (виды деятельности, сон, общие симптомы, практические проблемы, носовые симптомы, глазные симптомы, эмоциональное состояние). Ответы оценивались в баллах с использованием шкалы: 0 — не беспокоило; 1 — почти не беспокоило; 2 — слегка беспокоило; 3 — умеренно беспокоило; 5 — сильно беспокоило; 6 — очень сильно беспокоило; 7 — чрезвычайно сильно беспокоило. Общий балл оценки качества жизни рассчитывался как среднее значение баллов по всем разделам. Оценку качества жизни пациент проводил еженедельно до приема

антигистаминного препарата, при этом симптомы учитывались за период предыдущей недели.

Для количественной оценки суммарного эффекта динамически изменяющихся параметров за период наблюдения (28 дней) был применен метод расчета площади под кривой (AUC) с использованием правила трапеций. Данный подход позволяет интегрировать ежедневные измерения параметра в единый показатель, отражающий его общее воздействие за рассматриваемый интервал времени. Расчет площади под кривой (AUC) методом трапеций для оценки кумулятивного эффекта временного ряда производился по формуле:

$$AUC = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(y_{i+1} + y_i)}{2} \cdot \Delta t,$$

где дан временной ряд измерений $y(t)$ ($t=1, 2, \dots, n$ — дни наблюдения), а y_i — значение параметра в конкретный день; Δt — интервал между измерениями (в нашем случае $\Delta t=1$ день). AUC вычисляется как сумма площадей трапеций, образованных соседними точками ряда:

Продолжительность контролируемого течения АР представляла собой количество дней на фоне монотерапии АГП без потребности увеличения объема терапии. Частота незапланированных визитов в связи с ухудшением состояния оценивалась как количество обращений пациентов между плановыми визитами. В ходе исследования оценивалась целесообразность продолжения монотерапии антигистаминным препаратом или изменения объема терапии согласно ступенчатому подходу терапии (ARIA-2019). Показаниями для STEP-UP терапии служили: оценка ВАШ $\geq 5/10$; наличие носовых симптомов АР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание): сумма баллов по шкале reflective Total Nasal Symptoms Score (r-TNSS) не менее 6: при этом заложенность носа не менее 2 баллов, а также не менее 2 баллов при оценке за один из оставшихся трех оставшихся симптомов. При необходимости увеличения объема терапии пациенты прекращали прием АГП, получали ИнГКС и выбывали из исследования. Для

обработки пропущенных данных, вызванных выбыванием участников, применялся метод LOCF (Last Observation Carried Forward), при котором последнее зарегистрированное значение переносилось на все последующие временные точки. Несмотря на его ограничения (риск смещения), метод был выбран для сохранения полного объема выборки в первичном анализе.

2.4 Методика проведения фармакоэкономического анализа эффективности терапии АГП 2-го поколения

На третьем этапе исследования был выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности терапии АГП 2-го поколения. Информация о стоимости препаратов была получена по данным аптечной сети «Волгофарм» на дату их приобретения (июль 2020 года). При условии, что сравниваемые фармакотерапевтические режимы по своей клинической эффективности по результатам второго этапа исследования являлись равноценными, использовался метод «анализ минимизации затрат», т. е. выявление менее затратного лечения при сопоставимой эффективности. При статистически достоверных различиях в эффективности использовался метод «затраты - эффективность». Основным критерием эффективности при проведении фармакоэкономического анализа являлось количество дней у пациентов с хорошо контролируемыми симптомами АР в каждой группе лечения (ВАШ <5 баллов и $g-TNSS \leq 4$ баллов (с оценкой каждого симптома не более 1 балла) при отсутствии применения деконгестантов). Данный интегративный критерий оценивался у всех пациентов на протяжении всего времени участия в исследовании.

При анализе затрат оценивались только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии АГП 2-го поколения и средств симптоматической терапии (деконгестант). В дополнение к основным методам

фармакоэкономического анализа была разработана фармакоэкономическая модель затрат на 28-дневный курс лечения антигистаминными препаратами второго поколения, в которой оценивали стоимость одного фактического случая без изменения стартовой терапии в течение 4-х недель в каждой группе лечения.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Stattech v. 4.7.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия; включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022)). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [$Q1 - Q3$]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального,

выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Расчет фармакоэкономических параметров выполнялся с помощью программы Excel 2016, реализованной в пакете программ Microsoft Office. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

3.1 Общая характеристика группы амбулаторных пациентов

В рамках проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования аллергического ринита у детей в Волгоградской области были заполнены 280 ИРК, в которые мы внесли данные из амбулаторных карт пациентов с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3, J30.4) из 7 детских поликлиник г. Волгограда, оказывающих медицинскую помощь населению по профилю “Аллергология и иммунология”. Таким образом, в данном этапе диссертационного исследования анализировались терапевтические подходы к лечению АР 280 пациентов, средний возраст которых на момент включения в исследование составил $12,73 \pm 2,22$ лет (мальчиков – 38,2% (107/280); девочек 61,8% (173/280)). В 39,3% (110/280) случаев в амбулаторных картах удалось идентифицировать возраст манифестации первых симптомов АР, что позволило рассчитать среднюю продолжительность течения АР до момента постановки диагноза, который составил $3,5 \pm 1,73$ лет. Для пациентов, амбулаторные карты которых были включены в 1 этап исследования, проведен анализ коморбидности АР с другой аллергологической патологией. Структура коморбидности представлена в таблице 3.1.

У 22,8% (64/280) включенных в исследование пациентов коморбидный диагноз БА был поставлен раньше или одновременно с диагнозом АР. Атопический дерматит имел место у 35% (98/280) пациентов, у 18,2% (51/280) манифестировал до верификации диагноза АР.

Таблица 3.1 – Структура сопутствующих заболеваний у детей с АР

Сопутствующие заболевания		Кол-во пациентов (%)	Всего, %
Аллергологические	Бронхиальная астма	103/280 (36,7%)	185/280 (66,1%)
	Атопический дерматит	98/280 (35%)	
	Крапивница	19/280 (6,8%)	
	Острые аллергические реакции	6/280 (2,1%)	

Среди всех пациентов, участвующих в исследовании, отмечалось 18,2% (51/280) амбулаторных карт с интермиттирующим АР; 43,9% (123/280) – с персистирующим АР; в 37,9% (106/280) амбулаторных карт указания о характере течения АР не было. По степени тяжести АР было выявлено 28,9% (81/280) пациентов с легким течением; 33,6% (94/280) и 12,5% (35/280) со средней степенью тяжести и тяжелым течением соответственно. В 25% (70/280) первичной документации степень тяжести АР не была отражена. Указание на сезонность обострения АР было в 22,8% (64/280) амбулаторных карт, среди которых выделен круглогодичный АР в 4,6% (13/280) случаев, сезонный – в 17,5% (49/280) и круглогодичный с сезонными обострениями в 0,7% (2/280) случаев. Во всей первичной документации в проанализированных визитах АР отмечался в стадии обострения.

3.2 Структура назначений лекарственных средств, рекомендуемых для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе

В соответствии с дизайном 1 этапа исследования были проанализированы последние амбулаторные визиты пациентов в медицинские организации по поводу жалоб на симптомы АР, на которых врачом была назначена фармакотерапия АР (врач-педиатр – 31/280 (11,1%); врач-аллерголог-иммунолог – 215/280 (76,8%); врач-оториноларинголог – 34/280 (12,1%)). В 20,7% (58/280) случаев в ходе визита корректировалось ранее назначенное лечение, у оставшихся пациентов производилось первичное назначение терапии по поводу очередного обострения.

На момент последних визитов пациентов, отраженных в амбулаторных картах, было выполнено 771 назначение лекарственных препаратов для терапии АР. Наиболее часто, в 41,4% (319/771) назначений, пациентам были рекомендованы блокаторы H1-гистаминовых рецепторов. Вторыми по частоте назначения были назальные кортикостероиды – 31,5 % (243/771). Реже указывались альфа-адреномиметики, блокаторы антилейкотриеновых рецепторов и стабилизаторы мембран тучных клеток – 17% (131/771); 8,4% (65/771) и 1,7% (13/771) от всех назначений соответственно (рисунок 3.1)

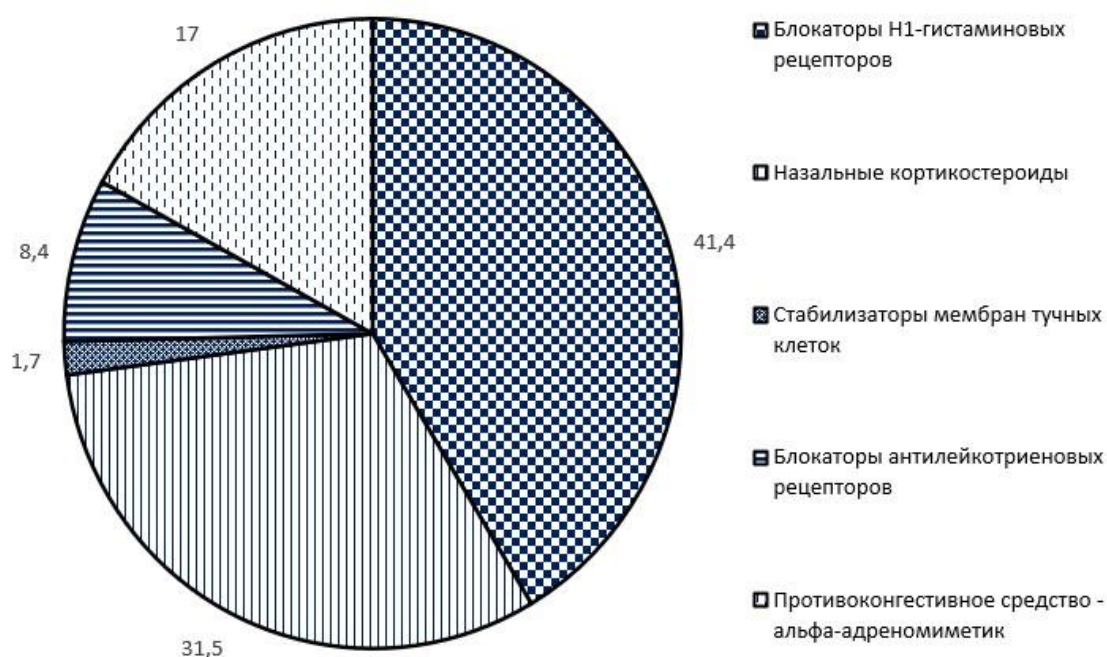


Рисунок 3.1 – Структура назначения лекарственных средств (%), рекомендуемых для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе

В результате фармакоэпидемиологического исследования выявлено, что среди блокаторов H1-гистаминовых рецепторов наиболее часто назначались системные АГП 2-го поколения – в 73% (233/319) случаев. Из этой группы препаратов большему числу пациентов были рекомендованы цетиризин, дезлоратадин и левоцетиризин – 19,1%, 21% и 17,6% от всех назначений АГП соответственно. Среди системных АГП 2-го поколения было выполнено 85,8% (200/233) назначений не метаболизируемых АГП и 14,2% (33/233) метаболизируемых препарата. Суммарная частота назначения биластина и рупатадина (АГП, зарегистрированные в РФ позже 2009 года) составила 8,8% от всех назначений АГП.

Среди блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в амбулаторных картах отмечено 11,6% (37/319) назначений АГП 1-го поколения. В 3,8 % (12/319) случаев от всех назначений АГП был рекомендован препарат хлоропирамин, назначаемый в таблетированной (2,5% (8/319)) и в инъекционной (1,3% (4/319)) формах. Кроме этого, по данным медицинской документации рекомендованы клемастин (3,8 % (12/319)) и хифенадин (4% (13/319)) в форме таблеток.

Кроме того, среди блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в амбулаторных картах было 15,4% (49/319) назначений интраназальных АГП 2-го поколения - азеластина (100% (49/49)).

Среди всех назначений ИнГКС наиболее часто в амбулаторных картах встречались мометазон (30,9% (75/243)) и флутиказон (42,4% (103/243)). Реже были рекомендованы беклометазон и будесонид – 16,9% (41/243) и 9,9% (24/243) назначений соответственно.

Единственным назначенным препаратом из группы стабилизаторов мембран тучных клеток являлась кромоглициевая кислота (100% (13/13)). Среди блокаторов антилейкотриеновых рецепторов также встречалось назначение только одного лекарственного препарата – монтелукаста (100% (65/65)).

Деконгестанты в амбулаторных картах были представлены оксиметазолином, ксилометазолином и фенилэфрином – 51,9% (68/131), 25,2%

(33/131) и 22,9% (30/131) соответственно от всех назначений данной группы препаратов.

В 92,9% амбулаторных карт пациентам с АР была рекомендована комбинированная базисная терапия двумя и более противоаллергическими лекарственными препаратами. С целью мониторинга фармакоэпидемиологической ситуации в Волгоградской области полученные нами результаты по частоте назначения противоаллергических лекарственных средств различных групп детям с АР в 2020-2023 годах мы сравнили с данными предыдущих фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в нашем регионе в 2001 и 2009 годах. Результаты фармакоэпидемиологического мониторинга выявили ряд тенденций, произошедших за 25 лет в структуре назначений лекарственных средств при АР у детей:

- снижение частоты назначений АГП 1-го поколения на 9% относительно 2001 и 2009 годов (2001 г. – 22,9% (22/96), 2009 г. – 22,4% (74/330));
- значительное снижение частоты назначения кромонов на 31% в сравнении с 2001 годом (35,4% (34/96)) и на 23,5% относительно 2009 года (28,2% (92/330));
- значительное увеличение частоты назначений ИнГКС более чем на 64% в сравнении с 2001 и 2009 годами (2001 г. – 13,5% (13/96)); 2009 г. – 22,4% (74/330));
- значительное увеличение частоты назначений АГП 2-го поколения на 70% и 39% в сравнении с 2001 (13,5% (13/96)) и 2009 годом (44,2% (146/330)) соответственно;
- появление в структуре назначений АЛТП (23,3% (65/280)).

Сравнительный анализ частоты назначения групп лекарственных средств детям с АР представлен на рисунке 3.2.

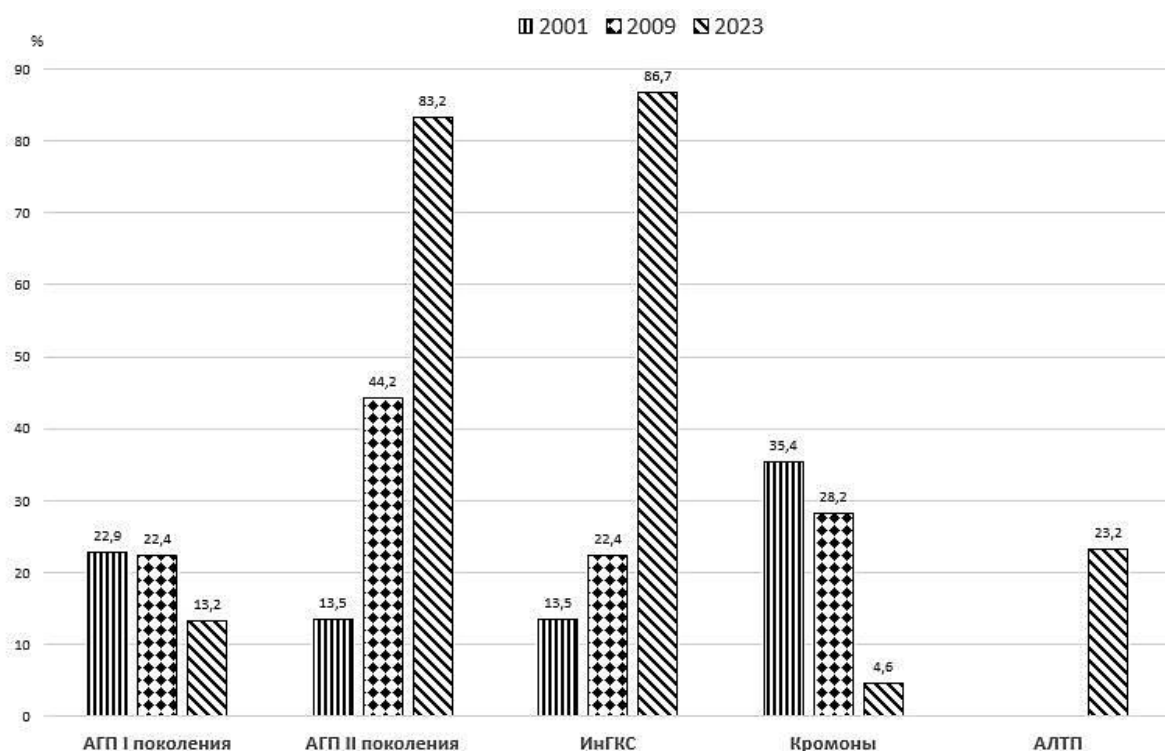


Рисунок 3.2 – Сравнительный анализ частоты назначения групп лекарственных средств детям с АР

С момента последнего фармакоэпидемиологического (2009 г.) исследования фармацевтический рынок лекарственных препаратов, используемых для лечения АР, претерпел ряд серьезных изменений. Проведенный нами анализ базы данных ГРЛС (Государственный реестр лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 10.08.2025) установил не только расширение разнообразия генерических лекарственных препаратов, но и вывод на российский фармацевтический рынок новых молекул лекарственных средств и комбинированных лекарственных препаратов, показаниями к назначению которых является АР (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Лекарственные средства (оригинальные) для лечения АР, впервые зарегистрированные в РФ с 2009 по 2023 год.

МНН	Группа	Коммерческое название	Дата регистрации в РФ	Возрастные ограничения
биластин	блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Никсар	2016 год	младше 12 лет
рупатадин		Рупафин	2011 год	младше 12 лет
мометазон/азеластин	кортикостероиды/блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Момат рино Адванс	2015 год	младше 18 лет
флутиказон/азеластин		Димиста	2017 год	младше 12 лет

При проведении мониторинга частоты назначений лекарственных препаратов по МНН было проведено сопоставление полученных нами данных с результатами фармакоэпидемиологического исследования 2001 и 2009 года (таблица 3.3). Наиболее часто назначаемым АГП 2-го поколения в 2001 году был лоратадин (53,8% (7/13)). В исследовании 2009 года частота назначения лоратадина снизилась на 31,2% (22,6% (33/146)), а лидером назначений стал цетиризин, составивший 50% (73/146) от всех АГП 2-го поколения. По данным исследования 2023 года цетиризин стал назначаться в 2 раза реже (26,5% (61/233)), и с такой же частотой в амбулаторных картах стали рекомендоваться дезлоратадин (28,8% (67/233)) и левоцетиризин (24% (56/233)). В ФЭИ 2023 года также зафиксировано появление в структуре назначений вновь зарегистрированных АГП 2-го поколения рупатадин 12/319 (3,8%), биластин 16/319 (5%).

Частота назначений ИнГКС в 2001 и 2009 годах составляла 13,5% (13/96) и 22,4% (74/330) соответственно. В 2023 году нами зафиксировано шестикратное в сравнении с 2001 годом и четырехкратное в сравнении с 2009 годом увеличение частоты назначения ИнГКС. При этом в 2001 году лидирующую позицию по частоте назначений среди ИнГКС занимал флутиказон – 69,2% (9/13)), а в 2009 максимальная частота назначений была у мометазона (40,5% (30/74)). В 2023 году сопоставимую наибольшую частоту назначений имели мометазон (32,5% (63/194))

и флутиказон (34% (66/194)). В исследовании 2023 года в структуре назначений появились мометазон/азеластин 12/49 (24,5%) и флутиказон/азеластин 37/49 (75,5%).

В 2023 году в структуре назначений лекарственных препаратов впервые у 65 пациентов (23,3% 65/280) с АР фигурировали антилейкотриеновые препараты с единым МНН – монтелукаст (100%, 65/65).

Данные о назначении деконгестантов в исследовании 2001 года представлены не были. Частота назначения деконгестантов в сравнении с 2009 годом не изменилась (46,4% (153/330) в 2009 году и 46,8% (131/280) в 2023 году). При этом оценить динамику структуры данной группы препаратов не представляется возможным ввиду отсутствия данных о назначении конкретных лекарственных средств в предыдущем исследовании.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ частоты назначений лекарственных средств для терапии АР в 2009 и 2023 годах

Группа лекарственных препаратов	МНН	2001		2009		2023	
		Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы
АГП 1-го поколения системные	Хлоропирамин	22/96 (22,9%)	8/22 (36,4%)	74/330 (22,4%)	38/74 (51,6%)	37/280 (13,2%)	12/37 (32,4%)
	Клемастин		5/22 (22,%)		4/74 (5,4%)		12/37 (32,4%)
	Хифенадин		-		13/74 (17,6%)		13/37 (35,1%)
	Дифенгидрамин		1/22 (4,5%)		1/74 (1,6%)		-
	Мебгидролин		1/22 (4,5%)		18/74 (24,3%)		-
	Кетотифен		7/22 (31,8%)		-		-

Продолжение таблицы 3.3

Группа лекарственных препаратов	МНН	2001		2009		2023	
		Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы
АГП 2-го поколения системные	Цетиризин	13/96 (13,5%)	4/13 (30,8%)	146/330 (44,2%)	73/146 (50%)	233/280 (83,2%)	61/233 (26,5%)
	Левосетиризин		-		12/146 (8,2%)		56/233 (24%)
	Лоратадин		7/13 (53,8%)		33/146 (22,6%)		11/233 (4,7%)
	Дезлоратадин		-		14/146 (9,6%)		67/233 (28,8%)
	Эбастин		2/13 (15,4%)		4/146 (2,7%)		10/233 (4,3%)
	Биластин		-		-		16/233 (6,9%)
	Рупатадин		-		-		12/233 (5,1%)
АГП 2-го поколения местные+ ИнГКС	Азеластин/ мометазон		-	-	-	49/280 (17,5%)	12/49 (24,5%)
	Азеластин/ флутиказон		-		-		37/49 (75,5%)
ИнГКС	Флутиказон	13/96 (13,5%)	9/13 (69,2%)	74/330 (22,4%)	22/74 (29,7%)	194/280 (69,3%)	66/194 (34%)
	Мометазон		3/13 (23%)		30/74 (40,5%)		63/194 (32,5%)
	Будесонид		-		9/74 (12,2%)		24/194 (12,4%)
	Беклометазон		1/13 (7,7%)		13/74 (17,6%)		41/194 (21,1%)
АЛТП	Монтелукаст	-	-	-	-	65/280 (23,2%)	65/65 (100%)

Окончание таблицы 3.3

Группа лекарственных препаратов	МНН	2001		2009		2023	
		Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы	Кол-во назначений	% от препаратов данной группы
Стабилизатор мембран тучных клеток	Кромоглициевая кислота	34/96 (35,4%)	34/34 (100%)	93/330 (28,2%)	93/93 (100%)	13/280 (4,6%)	13/13 (100%)
Деконгестанты	Фенилэфрин	-		153/330 (46,4%)	-	131/280 (46,8%)	30/131 (22,9%)
	Ксилометазолин				-		33/131 (25,2%)
	Оксиметазолин				-		68/131 (51,9%)

При анализе назначений препаратов в сравнении с исследованиями 2001 и 2009 годов отмечается уменьшение как частоты, так и многообразия применения АГП 1-го поколения. В структуре АГП 2-го поколения цетиризин стал назначаться в 2 раза реже при общем многократном увеличении частоты применения этой группы препаратов за счет увеличения разнообразия генерических лекарственных средств. Значительное увеличение частоты назначения ИнГКС по сравнению с 2009 годом отражает расширение знаний врачей разных специальностей об эффективности и безопасности применения этой группы препаратов.

3.3 Стереотипы назначения врачами лекарственных средств для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе

При анализе данных первичной медицинской документации пациентов с АР было выявлено в общей сложности 33 режима фармакотерапии АР: лекарственные препараты назначались как в монотерапии (12,1% (4/33) – 7,1% (20/280) амбулаторных карт), так и в различных комбинациях (87,9% (29/33) – 92,9% (60/280) (приложение 1, таблица 3.4). Более половины (54,5% (18/33)) идентифицированных в ФЭИ фармакотерапевтических режимов были не предусмотрены действующими на момент анализируемых амбулаторных визитов клиническими рекомендациями (Аллергический ринит, 2020). Однако частота использования данных фармакотерапевтических режимов составила 16,8% (47/280) амбулаторных карт.

Проведен анализ использования различных групп лекарственных препаратов в монотерапии и в сочетании с другими препаратами у детей с АР. Группа АГП 1-го поколения назначена в 13,2% (37/280) амбулаторных карт, из которых монотерапия АГП 1-го поколения отмечена в 10,8% (4/37) случаев. Чаще всего АГП 1-го поколения были рекомендованы в сочетании с ИнГКС (32,4% (12/37) и тройной комбинации с ИнГКС и АГП 2-го поколения (27% (10/37)). Все терапевтические режимы с включением АГП 1-го поколения были отнесены к нецелесообразным в соответствии с положением действующих клинических рекомендаций (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020).

Назначение системных АГП 2-го поколения было выполнено у 83,2% (233/280) пациентов. Монотерапия АГП 2-го поколения была рекомендована в 3,8% (9/233) случаев применения данной группы препаратов. В комбинации с другими препаратами системные АГП 2-го поколения наиболее часто рекомендовались совместно с ИнГКС (46,3% (108/233)). Также часто используемой комбинацией лекарственных средств являлось назначение АГП 2-го поколения в тройной комбинации совместно с ИнГКС и АЛТП (21,4% (50/233) от общего количества случаев применения АГП 2-го поколения).

Появление на фармацевтическом рынке новых фиксированных интраназальных комбинаций ИнГКС с АГП 2-го поколения отражается в назначении этой группы у 17,5% (49/280) пациентов. Наиболее часто

фиксированная интраназальная комбинация ИнГКС/АГП 2-го поколения назначалась с системными АГП 2-го поколения (46,9% (23/49) амбулаторных карт). В остальных случаях мометазон/азеластин и флутиказон/азеластин чаще всего назначались с АЛТП (20,4% (10/49)). Комбинация интраназальных ИнГКС с АГП 2-го поколения в моноварианте была рекомендована 1,4% (4/280) пациентов.

Комбинации ИнГКС с разными группами препаратов являлись наиболее частыми фармакотерапевтическими режимами, указанными в амбулаторных картах, на их долю пришлось 69,3% (194/280) случаев. ИнГКС чаще всего (55,7% (108/194)) были рекомендованы в комбинации с АГП 2-го поколения без деконгестантов (25,8% (50/194)) и совместно с ними (29,9% (58/194)). Кроме того, ИнГКС часто назначались в сочетании с АГП 2-го поколения и АЛТП (25,8% (50/194)). ИнГКС в качестве монотерапии были назначены лишь в 3,1% (6/194) случаев применения данной группы препаратов.

В 23,2% (65/280) случаев пациентам были рекомендованы АЛТП. Наиболее часто (76,9% (50/65)) АЛТП назначались с ИнГКС. Не предусмотренная действующими на момент амбулаторного визита клиническими рекомендациями комбинация АЛТП с АГП 2-го поколения отмечалась в 3% (2/65) случаев. Монотерапия АЛТП была назначена в 1,5% (1/65) случаев применения данной группы препаратов.

Применение стабилизаторов мембран тучных клеток отмечается в 4,6% (13/280) амбулаторных карт. В качестве монотерапии данная группа препаратов не применялась. Выявленные комбинации стабилизаторов мембран тучных клеток с АГП 1-го поколения (23% (3/13)), АГП 2-го поколения (54% (7/13)) и ИнГКС (23% (3/13)) не предусмотрены действующими клиническими рекомендациями (Аллергический ринит, 2020).

Деконгестанты в качестве симптоматической терапии при различных режимах лечения были назначены 46,8% (131/280) пациентов. В моноварианте данная группа препаратов рекомендована не была.

Наиболее часто встречаемые основные стереотипы назначения лекарственных средств для терапии АР представлена на рисунке 3.3.

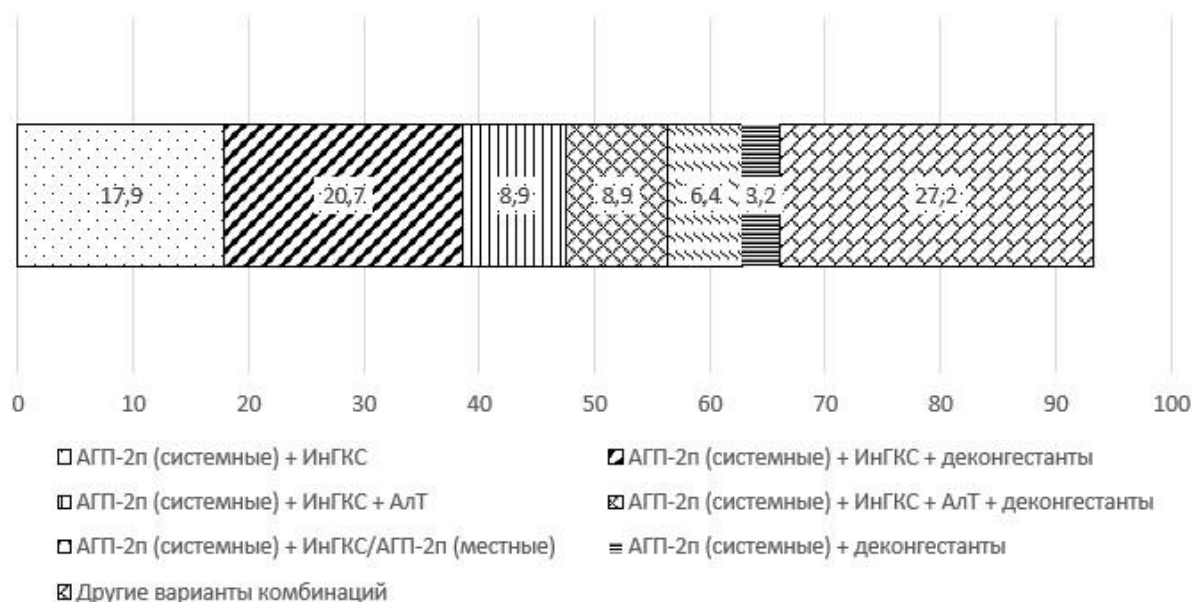


Рисунок 3.3 – Частота встречаемости основных стереотипов назначения лекарственных средств для терапии АР

Частота встречаемости противоаллергических препаратов по МНН в составе монотерапии и в комбинированном лечении представлена в таблице 3.5. Предпочтения врачей в выборе алгоритмов терапии АР у детей не зависели от конкретных МНН препаратов.

Таблица 3.5 – Частота встречаемости препаратов по МНН в моно- и комбинированной терапии

Группа лекарственных препаратов	МНН	Частота встречаемости	
		Монотерапия, количество амбулаторных карт (%)	Комбинированная терапия, количество амбулаторных карт (%)
АГП 1-го поколения системные	Хлоропирамин	1/37 (2,7%)	11/37 (29,7%)
	Клемастин	3/37 (8,1%)	9/37 (24,3%)
	Хифенадин	-	13/37 (35,1%)
АГП 2-го поколения системные	Цетиризин	-	61/233 (26,2%)
	Левосетиризин	7/233 (3%)	49/233 (21%)

Продолжение таблицы 3.5

Группа лекарственных препаратов	МНН	Частота встречаемости	
		Монотерапия, количество амбулаторных карт (%)	Комбинированная терапия, количество амбулаторных карт (%)
АГП 2-го поколения системные	Лоратадин	-	11/233 (4,7%)
	Дезлоратадин	1/233 (0,4%)	66/233 (28,3%)
	Эбастин	-	10/233 (4,3%)
	Биластин	1/233 (0,4%)	15/233 (6,4%)
	Рупатадин	-	12/233 (5,1%)
АГП 2-го поколения местные+ИнГКС	Азеластин/мометазон	4/49 (8,2%)	8/49 (16,3%)
	Азеластин/флутиказон	-	37/49 (75,5%)
ИнГКС	Флутиказон	2/194 (1%)	64/194 (32,9%)
	Мометазон	3/194 (1,5%)	60/194 (30,9%)
	Будесонид	-	24/194 (12,4%)
	Беклометазон	1/194 (1%)	40/194 (20,6%)
АЛТП	Монтелукаст	1/65 (1,5%)	64/65 (98,5%)
Стабилизатор мембран тучных клеток	Кромоглициевая кислота	-	13/13 (100%)
Деконгестанты	Фенилэфрин	-	30/131 (22,9%)
	Ксилометазолин	-	33/131 (25,2%)
	Оксиметазолин	-	68/131 (51,9%)

3.4 Анализ рациональности выбора фармакотерапевтических режимов на амбулаторном этапе

Анализ рациональности назначения лекарственных средств для терапии АР целесообразно проводить не только по оценке соответствия выбранного фармакотерапевтического режима действующим клиническим рекомендациям (Аллергический ринит, 2020), но и с точки зрения соответствия выбранного объема и режима базисной терапии конкретной клинической ситуации. В проведенном нами исследовании анализ рациональности назначения препаратов был выполнен у каждого пациента с учетом следующих критериев: соответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины и характеру течения АР; соответствие режима дозирования (доза, кратность и длительность применения) препарата его официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (далее – инструкция). В случае невозможности проведения оценки рациональности назначенной терапии у пациентов в связи с отсутствием необходимой клинической информации в анализируемом визите производилось уточнение диагноза путем анализа всей первичной документации и консультации с лечащим врачом. Назначения препаратов на анализируемых визитах пациентов были выполнены врачами-педиатрами, аллергологами-иммунологами и врачами-оториноларингологами (10,7% (30/280); 77,1% (216/280); 12,1% (34/280) соответственно).

Проведенный анализ показал, что только в 49,3% (138/280) амбулаторных карт выбранные фармакотерапевтические режимы АР полностью соответствовали критериям рациональности. Подробная оценка рациональности назначенной терапии при различном течении АР представлена в таблице 3.5. Чаще всего корректные назначения выполняли аллергологи-иммунологи (56,5% (122/216)), реже оториноларингологи и педиатры (26,5% (9/34) и 23,3% (7/30) соответственно).

Таблица 3.6 – Рациональность выбора фармакотерапевтических режимов АР

Диагноз	Количество пациентов, %	Рациональность, %	Причины нерациональности				
			Несоответствие выбора терапевтического режима действующим КР	Несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР	Несоответствие продолжительности назначения препарата его официальной инструкции	Несоответствие дозирования препарата его официальной инструкции	Назначение препарата в возрасте, неразрешенном официальной инструкцией (off-label)
И К Л	8,6% (24/280)	29,2% (7/24)	12,5% (3/24)	37,5% (9/24)	20,8% (5/24)	-	8,3% (2/24)
И С Л	9,6% (27/280)	3,7% (1/27)	29,6% (8/27)	51,8% (14/27)	14,8% (4/27)	3,7% (1/27)	3,7% (1/27)
И С С	5,3% (15/280)	93,3% (14/15)	-	-	-	-	6,7% (1/15)
П К Л	5% (14/280)	28,6% (4/14)	14,3% (2/14)	42,8% (6/14)	21,4% (3/14)	14,3% (2/14)	7,1% (1/14)
П К С	6,4% (18/280)	66,7% (12/18)	27,8% (5/18)	-	5,5% (1/18)	-	-
П К Т	1,8% (5/280)	80% (4/5)	-	-	20% (1/5)	-	-
П К+С С	2,5% (7/280)	0% (0/7)	42,8% (3/7)	-	71,4% (5/7)	14,3% (1/7)	-
П К+С Т	0,3% (1/280)	0% (0/1)	100% (1/1)	-	-	-	-
П С Л	12,1% (34/280)	38,2% (13/34)	8,8% (3/34)	41,2% (14/34)	8,8% (3/34)	2,9% (1/34)	8,8% (3/34)
П С С	35,7% (100/280)	65% (65/100)	13% (13/100)	-	13% (13/100)	3% (3/100)	12% (12/100)
П С Т	12,5% (35/280)	51,4% (18/35)	25,7% (9/35)	-	8,6% (3/35)	-	20% (7/35)

И – интермиттирующий АР

П – персистирующий АР

С – сезонный АР

К – круглогодичный АР

К+С – круглогодичный АР с сезонными обострениями

Л – легкое течение АР

С – течение АР средней степени тяжести

Т – тяжелое течение АР

Нерациональность выбора фармакотерапии АР выявлена в 50,7% (142/280) проанализированной медицинской документации. Подробно структура нерациональных назначений лекарственных средств для терапии АР представлена на рисунке 3.4.

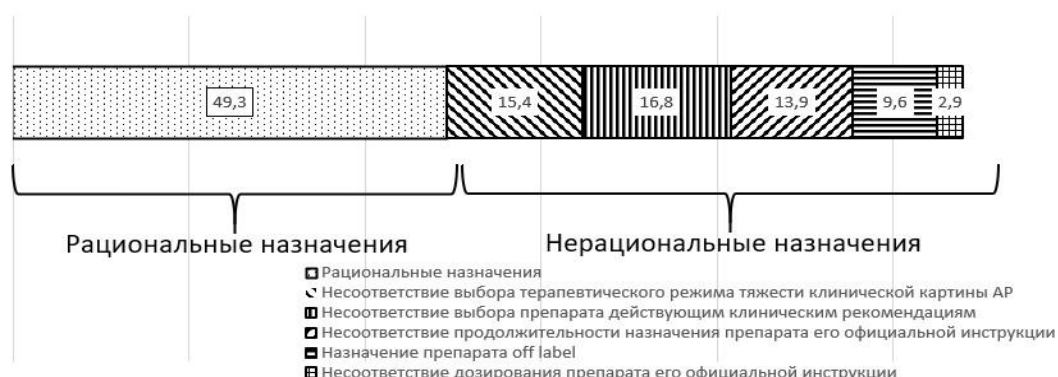


Рисунок 3.4 – Структура нерациональных назначений лекарственных средств для терапии АР

Наиболее часто (16,8% (47/280) случаев) некорректное лечение АР связано с выбором терапевтического режима, не предусмотренного действующими клиническими рекомендациями (Аллергический ринит, 2020). Такие назначения преимущественно были выполнены оториноларингологами (50% (17/34)), в меньшей степени педиатрами (25,8% (8/31)) и аллергологами-иммунологами (10,2% (12/215)).

Кроме того, в 15,4% (43/280) амбулаторных карт выявлено несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР. У пациентов с АР легкой степени тяжести было отмечено назначение лекарственных средств не

в соответствии со ступенчатыми подходами к терапии АР. Во всех случаях характерной ошибкой являлось одновременное назначение системных АГП 2-го поколения с ИнГКС и деконгестантами по потребности. Такие подходы к фармакотерапии в большей степени отражены в первичной документации аллергологами-иммунологами (18,9% (41/216)), значительно реже – педиатрами (6,7% (2/30)).

Длительность курсовой терапии противоаллергических ЛС не соответствовала официальной инструкции в 13,9% (39/280) случаев. Наиболее распространенной (8,6% (24/280)) ошибкой являлось длительное назначение деконгестантов, не предусмотренное действующей инструкцией. Помимо этого, у 2,9% (8/280) пациентов эти препараты назначались в большей дозировке, не соответствующей официальной инструкции. Назначение ИнГКС короткими курсами не более 14 дней было выполнено 5,6% (15/280) пациентов. Наиболее часто нерациональные по длительности курсовой терапии рекомендации были даны врачами-педиатрами (50% (15/30)). Аллергологи-иммунологи и оториноларингологи выполняли такие нерациональные назначения менее часто – 9,3% (20/216) и 11,8% (4/34) соответственно.

Несоответствием критериям рациональной терапии в 9,6% (27/280) амбулаторных карт являлось назначение препаратов пациентам в возрасте, не разрешенном официальной инструкцией (off-label). Одним врачом аллергологом-иммунологом выполнено назначение биластина 1,8% (5/280) пациентам младше 12 лет. Рупатадин был назначен без учета возрастных ограничений в 1,4% (4/280). Все случаи данного нерационального использования зафиксированы у пациентов, наблюдаемых одним врачом-оториноларингологом. Нерациональное назначение фиксированной комбинации ИнГКС/ИнАГП имело место в практике одного врача аллерголога-иммунолога, который рекомендовал данную комбинацию 4,3% (12/280) пациентам младше оговоренного инструкцией возраста. Азеластин/мометазон был назначен 2,5% (7/280) пациентов младше 18 лет; флутиказон/азеластин – 1,8% (5/280) пациентов младше 12 лет. Аналогичное

несоответствие инструкции при назначении ИнГКС было отмечено у 2,1% (6/280) пациентов, наблюдающихся также у одного врача-оториноларинголога.

Частота использования нерациональных режимов фармакотерапии при интермиттирующем и персистирующем АР составила 66,7% (22/66) и 45,8% (98/214) соответственно.

Для пациентов с интермиттирующим АР наиболее часто (34,8% (23/66)) отмечалось несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР, что было связано с назначением комбинированной терапии АГП 2-го поколения с ИнГКС при легкой степени тяжести АР. Реже причиной нерациональности терапии АР являлось несоответствие выбора терапевтического режима действующим КР (16,7% (11/66)), несоответствие продолжительности назначения (13,6% (9/66)) и дозирования препарата (1,5% (1/66)) его официальной инструкции, назначение препарата в возрасте, не разрешенном официальной инструкцией (6% (4/66)).

Для пациентов с персистирующим АР наиболее частой причиной нерациональности терапии являлось несоответствие выбора терапевтического режима действующим КР (16,8% (36/214)), что связано с назначением АГП 1-го поколения, а также использованием АЛТП и стабилизаторов мембран тучных клеток в комбинированной терапии с ИнГКС и с АГП 2-го поколения. Реже отмечалось несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР (9,3% (20/214)). Так же, как и для пациентов с интермиттирующим АР, несоответствие было связано с назначением комбинированной терапии АГП 2-го поколения с ИнГКС при легкой степени тяжести АР. Несоответствие продолжительности назначения курсовой терапии и режима дозирования препарата его официальной инструкции, а также назначение препарата в возрасте, не разрешенном официальной инструкцией, отмечались в 13,6% (29/214), 3,3% (7/214) и 10,7% (23/214) соответственно.

3.5 Анализ причин нерационального использования лекарственных средств, назначаемых врачами различных специальностей для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе

К нерациональному назначению лекарственных средств и, следовательно, к снижению эффективности лечения АР могут привести некорректные действия со стороны врача на этапе постановки диагноза. Проведенный анализ амбулаторных карт показал, что большинство врачей (83,6%) пренебрегают развернутой формулировкой диагноза АР в соответствии с клиническими рекомендациями. В результате анализа первичной медицинской документации было установлено, что только в 16,4% (46/280) амбулаторных карт диагноз АР был сформулирован максимально развернуто с указанием характера течения, степени тяжести и сезонности. В остальной первичной документации диагноз АР был неполным. Указание на сенсibilизацию отмечалось только в 4,3% (12/280) амбулаторных карт.

По сравнению с данными ФЭИ 2009 года отмечаются положительные тенденции в приверженности врачей к использованию общепринятой классификации АР при постановке диагноза. Совместное указание на характер течения и степень тяжести АР отражалось в первичной документации в 5 раз чаще в нашем исследовании. Сравнение частоты использования различных характеристик при формулировании диагноза АР с результатами 2009 года представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Частота использования различных характеристик при формулировании диагноза АР

		Характер течения		Сезонность			Степень тяжести			Характер течения + степень тяжести
		Интермиттирующий	Персистирующий	Сезонный	Круглогодичный	Круглогодичный с сезонными обострениями	Легкая	Средняя	Тяжелая	
2009 год	% от общего числа амбулаторных карт	7	20	26	23	5	21	6	1	10
2020 год		18,2	43,9	17,5	4,6	0,7	28,9	33,6	12,5	53,3

Поздняя постановка диагноза является частой причиной несвоевременного начала терапии АР. АР зачастую сочетается с другими аллергическими заболеваниями и выявляется специалистом только при обращении за помощью по поводу сопутствующего заболевания. В проведенном исследовании коморбидность АР выявлена в 68,3% (191/280) случаев. При этом в 22,8% (64/280) случаев диагноз АР установлен позже или одновременно с диагнозом БА. Кроме того, АР был выставлен позже диагноза атопический дерматит у 18,2% (51/280) пациентов. Коморбидность АР и последовательность верификации сопутствующих аллергических заболеваний представлена таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Коморбидность АР и последовательность верификации сопутствующих аллергических заболеваний

Сопутствующее заболевание	Количество амбулаторных карт, (%)	Время постановки сопутствующего диагноза		
		до постановки диагноза АР, (%)	одновременно с АР, (%)	после постановки диагноза АР, (%)
Бронхиальная астма	103/280 (36,7%)	19/280 (6,8%)	45/280 (16%)	39/280 (13,9%)
Атопический дерматит	98/280 (35%)	51/280 (18,2%)	24/280 (8,6%)	23/280 (8,2%)
Крапивница	19/280 (6,8%)	14/280 (5%)	0	5/280 (1,8%)
Острые аллергические реакции	6/280 (2,1%)	1/280 (0,3%)	0	5/280 (1,8%)

В 65% (182/280) амбулаторных карт выявлены эпизоды продолжительностью в несколько лет отсутствия наблюдения за пациентом в связи с неявкой в установленный врачом срок для своевременной коррекции или контроля назначенной терапии. Низкий комплаенс со стороны пациентов приводит к невозможности оценки рациональности рекомендованного лечения. Низкий процент повторных визитов с целью контроля терапии АР подтверждается и статистическими данными территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области за 2019-2020 гг. По запросу была получена информация о количестве первичных и повторных обращений за медицинской помощью пациентов с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4) с детализацией структуры по врачебным специальностям.

В 2019 году было зафиксировано 11777 случаев первичного обращения пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4), что составляет 2,4% детского населения Волгоградской области (490709 человек по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Волгоградской области (Росстат) в 2019 году). Анализ данных показывает, что наиболее часто первичную постановку диагноза

АР осуществляют специалисты аллергологи-иммунологи (52,8%, 6228/11777); значительно реже первичный диагноз выставляется врачами-оториноларингологами и педиатрами: 27,8% (3270/11777) и 19,3% (2278/11777) случаев соответственно. Среди пациентов данной возрастной группы за 2019 год зарегистрировано 4533 повторных обращений с диагнозом аллергический ринит, что составляет 38,5% от числа первичных обращений. Последующую диагностику и терапию АР в рамках повторных обращений за медицинской помощью проводили аллергологи-иммунологи в 86,2% (3909/4533) случаев; 7,4% (336/4533) повторных обращений совершено к оториноларингологам; 6,4% (288/4533) – к педиатрам. Количество госпитализаций составило 584 случая.

В 2020 году количество первичных обращений пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, которым установлен диагноз аллергический ринит, составило 10750 случаев (2,2% от детского населения Волгоградской области в 2020 году – 476278 человек по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Волгоградской области (Росстат)). Наиболее часто данный диагноз впервые был выставлен аллергологами-иммунологами – 46,9% (5041/10750) случаев; реже – оториноларингологами и педиатрами: 26,6% (2857/10750) и 26,5% (2850/10750) случаев соответственно. Количество повторных обращений детей с АР к специалистам за медицинской помощью была примерно в 3 раза ниже по сравнению с числом первичных обращений в 2020 году, (36,8% от числа первичных обращений (3959/10750)) наблюдалось и в 2020 году. При этом 83,6% (3309/3959) повторных обращений были к аллергологам-иммунологам; 7% (277/3959) – к оториноларингологам; 9,4% (373/3959) – к педиатрам. Количество госпитализаций составило 543 случая.

Анализ данных за последующие 2021-2024 годы демонстрирует снижение частоты первичных обращений по сравнению с данными 2019 года на 37,6%–51,7% (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Структура обращаемости детей (0-17 лет) за медицинской помощью по поводу АР – (2019-2024)

Год	Численность населения до 17 лет в ВО [#]	Первичные обращения, n*			
		Всего (% населения)	Аллерголог-иммунолог, n (%)	ЛОР-врач, n (%)	Педиатр, n (%)
2019	490709	11777	6228 (52,8%)	3270 (27,8%)	2278 (19,3%)
2020	476278	10750	5041 (46,9%)	2857 (26,6%)	2850 (26,5%)
2021	471699	7347	3624 (49,3%)	2243 (30,5%)	1480 (20,1%)
2022	466449	6975	3543 (50,8%)	1802 (25,8%)	1630 (23,4%)
2023	448910	5852	3073 (52,5%)	1752 (29,9%)	1027 (17,5%)
2024	441534	5690	3111 (54,7%)	1599 (28,1%)	980 (17,2%)

* Данные территориального фонда обязательного медицинского страхования Волгоградской области

Данные Федеральной службы государственной статистики по Волгоградской области (Росстат)

Представленные данные не отражают в полной мере ситуацию по выявлению и наблюдению АР у детей на территории Волгоградской области и дает только представление о имеющихся место тенденциях, т.к. касаются только случаев обращаемости за медицинской помощью за счет средств ОМС. При этом доля коммерческого сегмента оказания медицинской помощи по профилям Аллергология и иммунология, Оториноларингология и Педиатрия на территории региона неуклонно растет.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ СЕЗОННОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

4.1 Исходная характеристика пациентов в группах лечения

В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах было включено 95 пациентов (51/95 мальчик (53,7%) и 44/95 девочки (46,3%)) в возрасте от 12 до 18 лет. Средний возраст пациентов составил 15 [13-17] лет; средняя масса тела 52,5 [45,65-60] кг; средний рост 164 [158-170] см. Сенсibilизация к аллергенам пыльцы ветроопыляемых растений отмечалась у пациентов в периоды цветения в Волгоградской области с июня по сентябрь.

Средний балл оценки тяжести течения ринита по шкале ВАШ среди всех пациентов на первом визите составила 3,3 [2,7-4,1] балла. Средний балл оценки выраженности симптомов TNSS 4 [3-4] балла, при этом средняя оценка выраженности каждого из симптомов: зуд в носу, заложенность носа, чихание, ринорея составила 1 [1-1] балл. Средний балл оценки качества жизни по опроснику RQLQ(S) составил 1,75 [1,37-1,94] баллов.

Большая часть пациентов (62/95 человек (65,26%)) имели отягощенный другими заболеваниями аллергологический анамнез. У 33/95 пациентов (34,73%) АР сочетался с БА. У всех пациентов БА имела легкое персистирующее течение, контролируемое в течение 12 месяцев или более до момента включения в исследование. В качестве базисной терапии пациенты получали низкие дозы ингаляционных ГКС. Антилейкотриеновые препараты в лечении не использовались. Атопический дерматит у 56/95 пациентов (58,94%) отмечался

ранее в анамнезе. На момент начала исследования отмечалась стойкая ремиссия заболевания, не требующая терапии в течение последних 12 месяцев. Острая крапивница и отек Квинке по данным медицинской документации пациентов встречались в 22/95 (23,15%) и 12/95 (12,63%) случаев соответственно не позднее, чем за 6 месяцев до инициации исследования.

Исходно пациенты были разделены на 3 группы, сопоставимые ($p>0,05$) по количеству пациентов, полу, возрасту, росту, массе тела, спектру сенсibilизации, оценке влияния заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке выраженности симптомов TNSS, качеству жизни и количеству пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Исходная характеристика пациентов в группах исследования представлена в таблице 4.1

Таблица 4.1 – Исходная характеристика пациентов в группах лечения

Показатель	Группа лечения		
	Группа 1 Цетиризин, n=31	Группа 2 Биластин, n=32	Группа 3 Рупатадин, n=32
Пол: женский/мужской (чел)	15/16	15/17	14/18
Возраст, полных лет	15 [13–17]	14 [13–16]	15,5 [13–17]
Рост, см	165 [158,5-171,5]	162 [156,5–167]	166,5 [159–171]
Масса тела, кг	55,6 [46,55-61,05]	49,35 [41,62-57,52]	54,8 [47,58-60,05]
ВАШ исходно, баллы	3,1 [2,6-3,75]	3,25 [2,3-4,1]	3,6 [3,22-4,1]

Продолжение таблицы 4.1

Показатель	Группа лечения		
	Группа 1 Цетиризин, n=31	Группа 2 Биластин, n=32	Группа 3 Рупатадин, n=32
TNSS исходно, баллы	3 [3-4]	3,5[(2-4]	4 [3-4]
Качество жизни исходно, баллы	1,69 [1,37-1,9]	1,66 [1,02-2,02]	1,8 [1,53-1,94]
БА, чел (%)	11/31 (35,4%)	12/32 (37,5%)	10/32 (31,2%)
АтД, чел (%)	19/31 (61,3%)	21/32 (65,6%)	16/32 (50%)
Конъюнктивит, чел (%)	13/31 (41,9%)	12/32 (37,5%)	12/32 (37,5%)
Отек Квинке, чел (%)	4/31 (12,9%)	5/32 (15,6%)	3/32 (9,4%)
Острая крапивница, чел (%)	5/31 (16,1%)	9/32 (28,1%)	8/32 (25%)

4.2 Сравнительная оценка клинической эффективности цетиризина, биластина и рупатадина в группах лечения

В ходе исследования при сравнении результатов оценки влияния заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) достоверное увеличение этого показателя относительно исходного уровня отмечалось в каждой группе лечения. В группе пациентов, получавших цетиризин (группа 1), статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходного уровня было зафиксировано на 14-й, 21-й и 28-й дни приема АГП ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Увеличение среднего балла по ВАШ относительно исходных данных было на 70%, 92,5% и 93,4% (на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). В процессе лечения биластином (группа 2) достоверное увеличение показателя ВАШ относительно исходного уровня отмечалось во всех контрольных точках, начиная с 7-го дня терапии ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Увеличение среднего балла по ВАШ относительно исходного уровня было на 29,9%, 67,8%, 82,3% и 83,9% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). Среди пациентов, получавших рупатадин (группа 3), статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходных данных было зарегистрировано на 21-й и 28-й дни лечения ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.2). Увеличение среднего балла по ВАШ относительно исходного уровня было на 42,3% на 21-й и 28-й дни.

При межгрупповом сравнении динамических изменений баллов ВАШ к исходному уровню (Δ ВАШ) были получены достоверные отличия на 3-й день между пациентами, получающими рупатадин, и пациентами, получающими биластин ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма). Кроме того, достоверные отличия получены на 7-й ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) и 14-й дни ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) в отношении 3 группы пациентов, получавших рупатадин, по сравнению с 1 и 2 группами. Статистически значимые отличия

получены на 21-й и 28-й дни в отношении пациентов, получающих терапию рупатадином, относительно пациентов, получающих лечение цетиризином ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 4.1). Максимальные различия между группами были зафиксированы на 21 день ΔВАШ в 3 группе был на 40% и 20% ниже по сравнению с 1 и 2 группами соответственно (приложение 1, таблица 4.3).

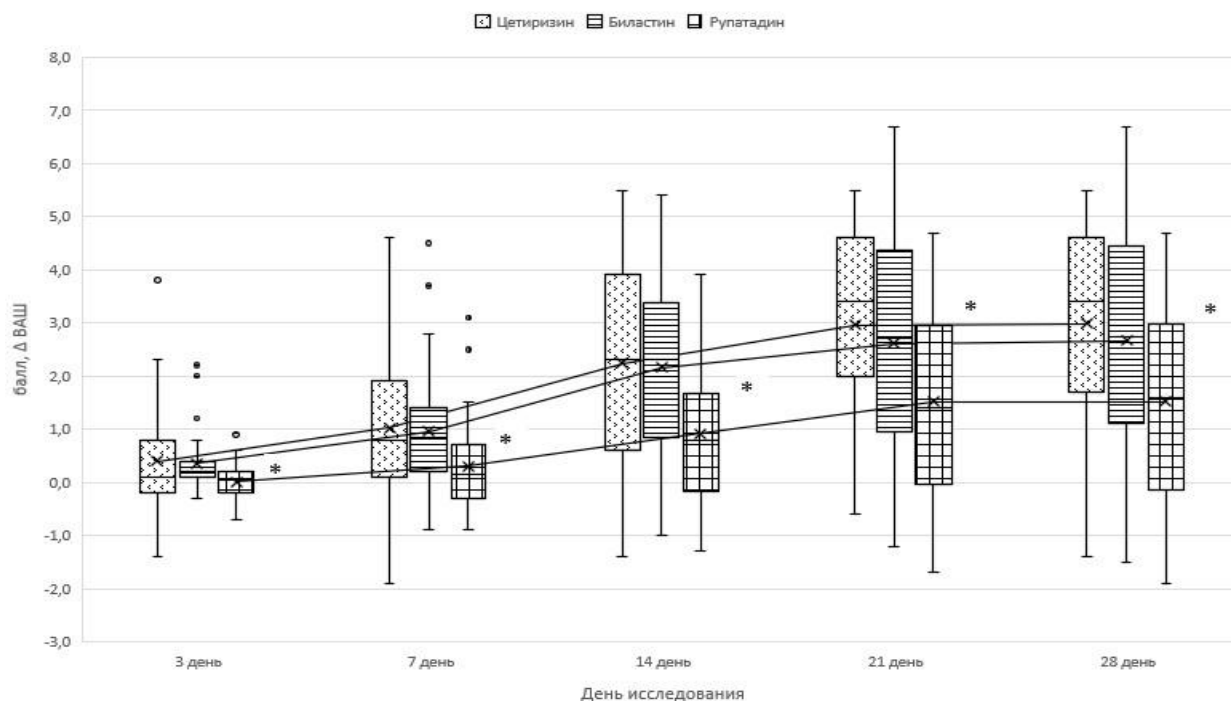


Рисунок 4.1 – Динамика ΔВАШ к исходному уровню в ходе исследования (Me[Q1-Q3]) Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, F-критерий Фишера

При сравнении абсолютных значений ВАШ в баллах между группами пациентов на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни статистически значимых отличий получено не было (рисунок 4.2).

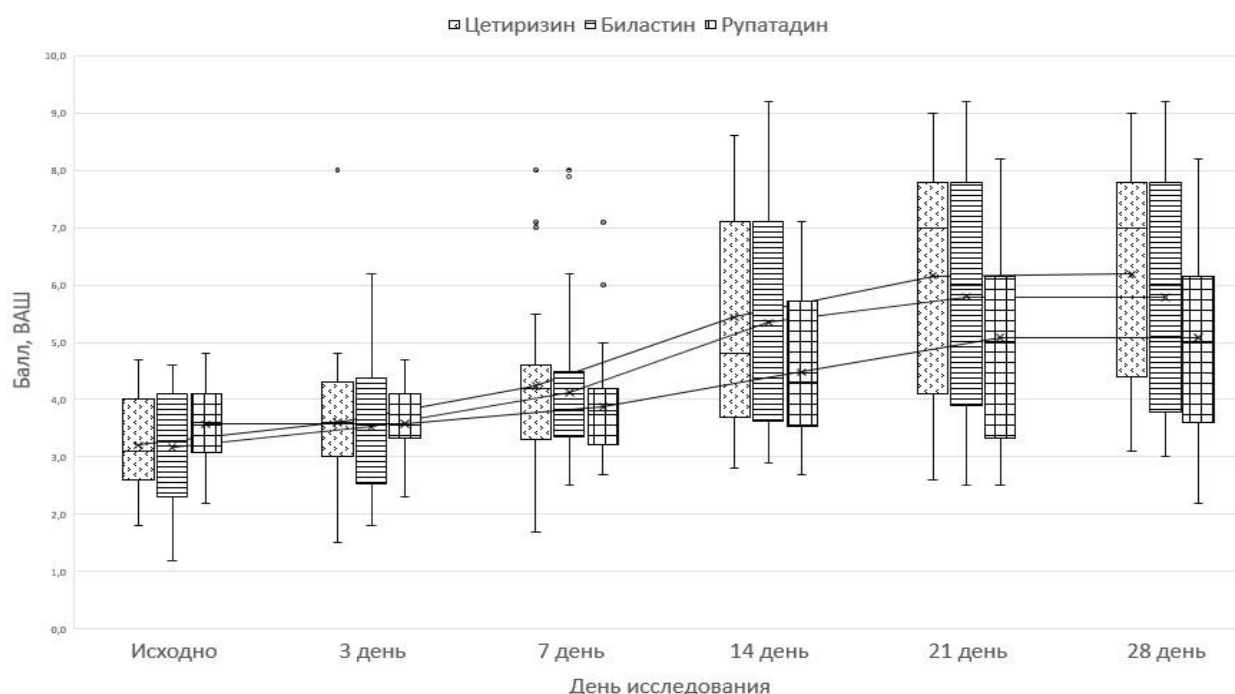


Рисунок 4.2 – Динамика результатов оценки симптомов АР по ВАШ в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

В ходе исследования при сравнении результатов оценки назальных симптомов по шкале r-TNSS достоверное увеличение этого показателя относительно исходного уровня отмечалось в каждой группе. В группах пациентов, получавших цетиризин и биластин, статистически значимое увеличение показателя r-TNSS относительно исходного уровня отмечалось на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни терапии АГП ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Увеличение среднего балла по шкале r-TNSS относительно исходных данных в группе 1 было на 43,5%, 83,1%, 107,6% и 104,9% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). В группе 2 рост среднего балла по шкале r-TNSS относительно исходного уровня был на 43,6%, 88,9%, 105,1% и 108,4% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). В группе пациентов, получавших рупатадин, достоверные отличия относительно исходных данных возникли с 14-го по 28-й дни лечения АР ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.4). Увеличение среднего балла по шкале r-TNSS относительно исходного уровня было на 43,2%, 65,7% и 63,9% (на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно).

При межгрупповом сравнении Δ r-TNSS к исходному уровню достоверно лучшая динамика оценки выраженности носовых симптомов была отмечена на 3-й

день исследования в отношении 3 группы пациентов по сравнению с 2 группой ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (приложение 1, таблица 4.5). Кроме того, статистически значимые отличия были выявлены на 7-й и 14-й дни терапии у пациентов, получающих рупатадин, по сравнению с пациентами, получающими цетиризин и биластин ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 4.3).

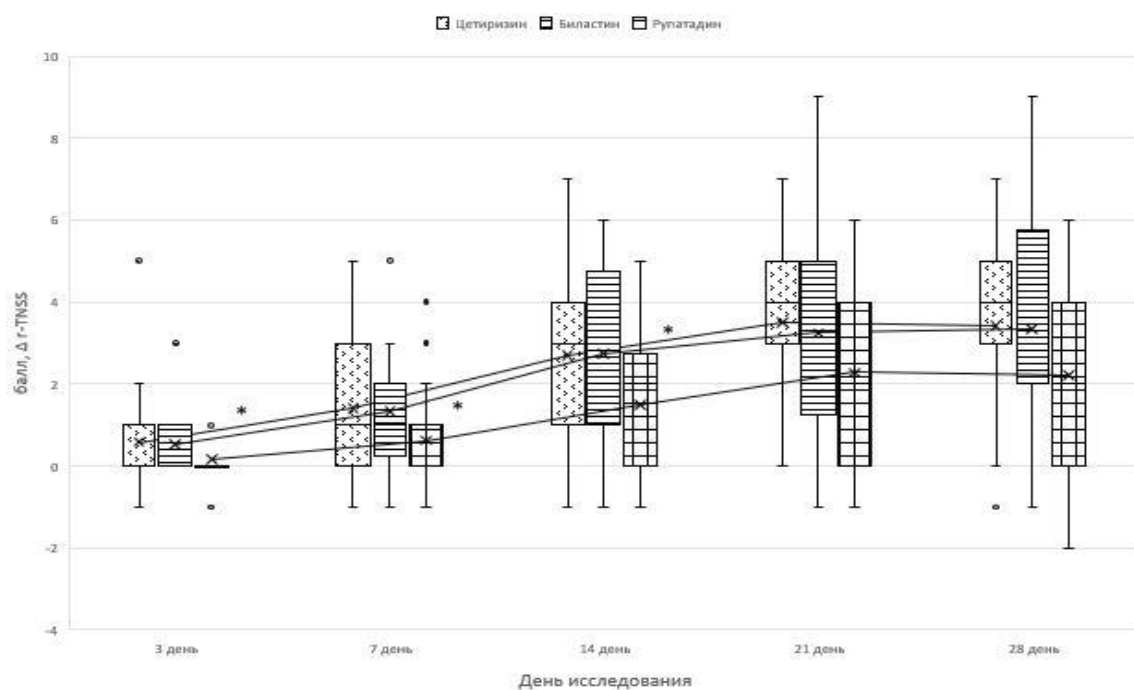


Рисунок 4.3 – Динамика Δ TNSS (баллы) к исходному уровню в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса

При межгрупповом сравнении абсолютных значений r-TNSS в баллах между группами пациентов в ходе исследования статистически значимых отличий получено не было (рисунок 4.4).

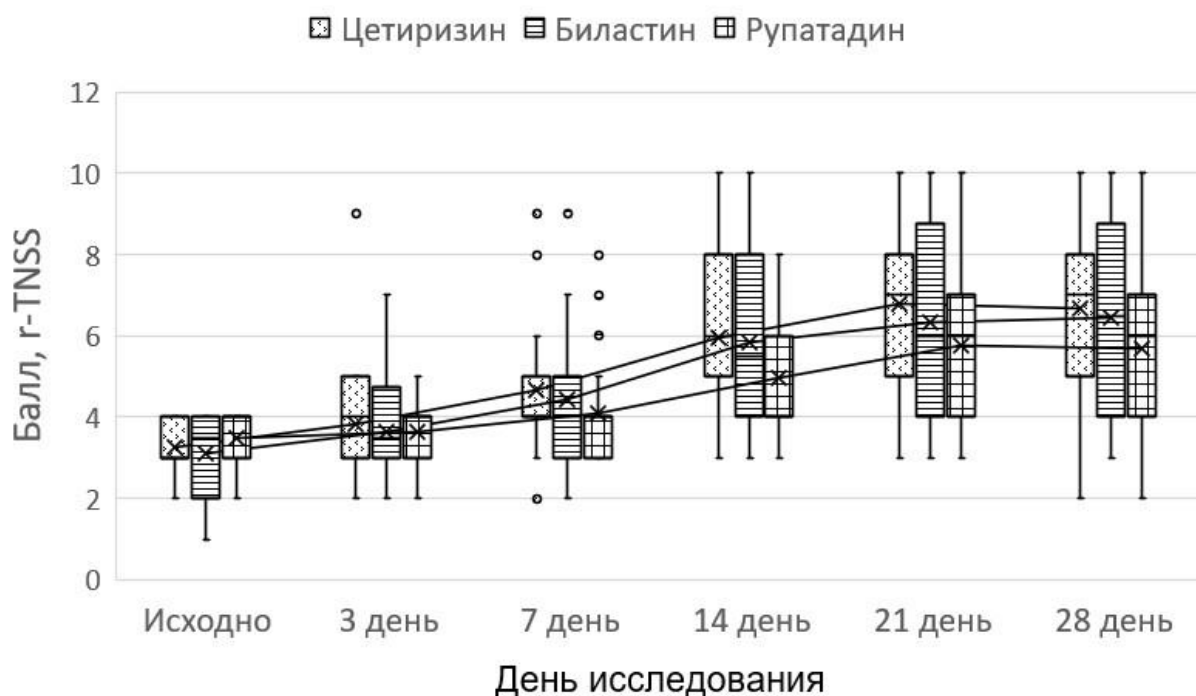


Рисунок 4.4 – Динамика результатов оценки симптомов АР по шкале r-TNSS в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Для оценки кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS был произведен расчет AUC для этих параметров за 28 дней наблюдения. Для сравниваемых фармакотерапевтических режимов достоверных отличий по AUC-ВАШ(1-28) и AUC-r-TNSS(1-28) выявлено не было ($p>0,05$). При анализе оценок отдельных симптомов АР по r-TNSS достоверные отличия между сравниваемыми группами были получены по симптому “заложенность носа” ($p=0,016$) - кумулятивный эффект рупатадина в 3 группе по AUC-r-TNSS “заложенность носа” (1-28) был достоверно выше, чем в группе 1, получавшей цетиризин ($p=0,013$) (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (приложение 1, таблица 4.6).

При сравнении результатов оценки качества жизни пациентов относительно исходных данных достоверное увеличение данного показателя отмечалось в каждой группе. Статистически значимое увеличение показателя RQLQ(S) зафиксировано на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни терапии в группах пациентов, получающих цетиризин, биластин и рупатадин ($p<0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.7). Увеличение среднего балла оценки качества жизни

относительно исходных показателей в группе 1 было на 62,5%, 96,9%, 116,5% и 117,7% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). В группе 2 рост среднего балла оценки качества жизни относительно исходных данных был на 50%, 105,7%, 121,1% и 122,4% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). Увеличение среднего балла оценки качества жизни относительно исходных показателей в группе 3 было на 30,7%, 45,7%, 65,6% и 65,6% (на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно).

При межгрупповом сравнении $\Delta RQLQ(S)$ к исходным данным достоверно лучшая динамика оценки качества жизни у пациентов группы 3 была выявлена на 14-й, 21-й и 28-й дни терапии по сравнению с 1 и 2 группами ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 4.5). Максимальные различия между группами были зафиксированы на 14-й день - $\Delta RQLQ(S)$ в 3 группе был на 83,7% и 103,4% ниже по сравнению с 1 и 2 группами соответственно (приложение 1, таблица 4.8).

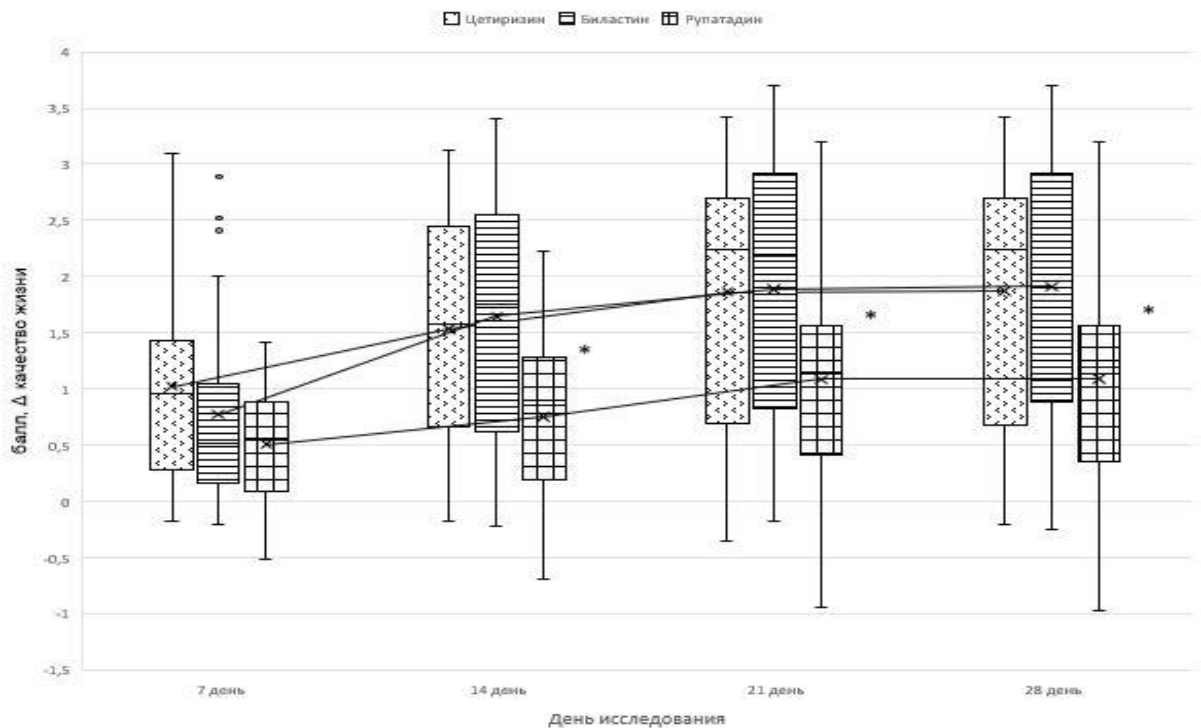


Рисунок 4.5 – Динамика Δ оценки качества жизни пациентов ($\Delta RQLQ(S)$, баллы) к исходному уровню в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса

При сравнении абсолютных значений оценки качества жизни в баллах между группами пациентов статистически значимые отличия были получены на 14-й, 21-й и 28-й дни терапии ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (таблица 4.7). В группе 3 оценка качества жизни была на 14-й день на 18,9% и 14,7% ниже по сравнению с 1 и 2 группами соответственно; на 21-й день - на 43,1% и 35,2% ниже по сравнению с 1 и 2 группами соответственно; на 28-й день - на 43,1% и 36,6% ниже относительно 1 и 2 групп (рисунок 4.6).

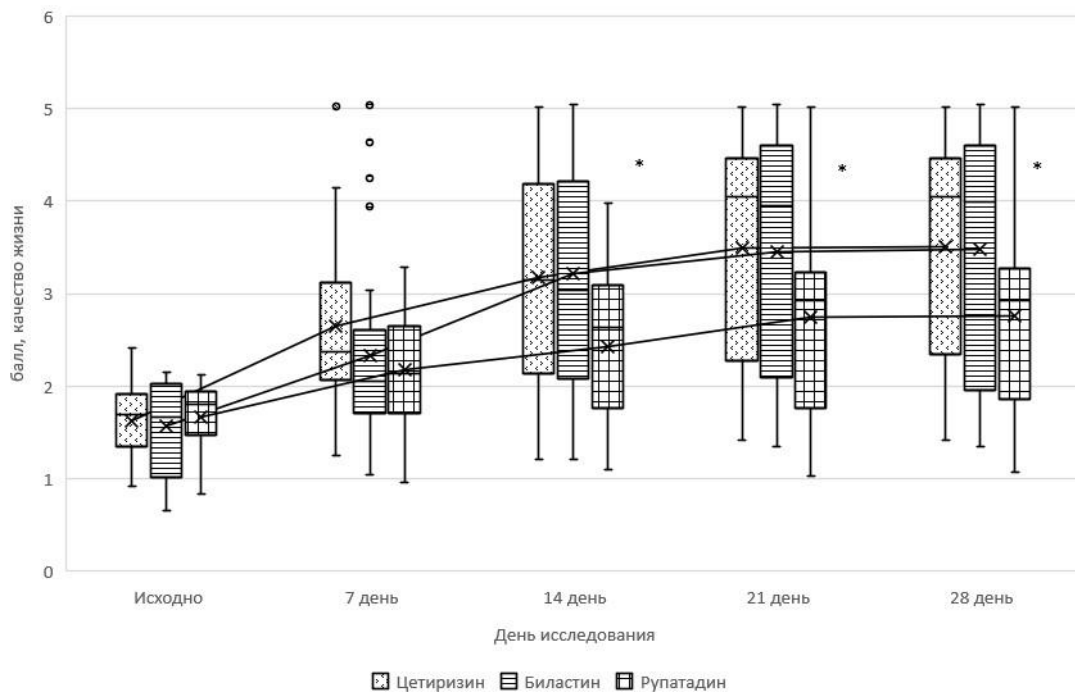


Рисунок 4.6 – Динамика результатов оценки качества жизни (RQLQ(S)) в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса

К моменту окончания исследования сохранение стартового режима терапии АР отмечалось у 29% (9/31) пациентов в группе 1; у 31,2% (10/32) в группе 2 и у 37,5% (12/32) в группе 3. Динамика сохранения монотерапии АР без потребности терапии STEP-UP в ходе исследования представлена на рисунке 4.7. Достоверных отличий между группами в отношении количества пациентов, продолжающих участие в исследовании, получено не было.

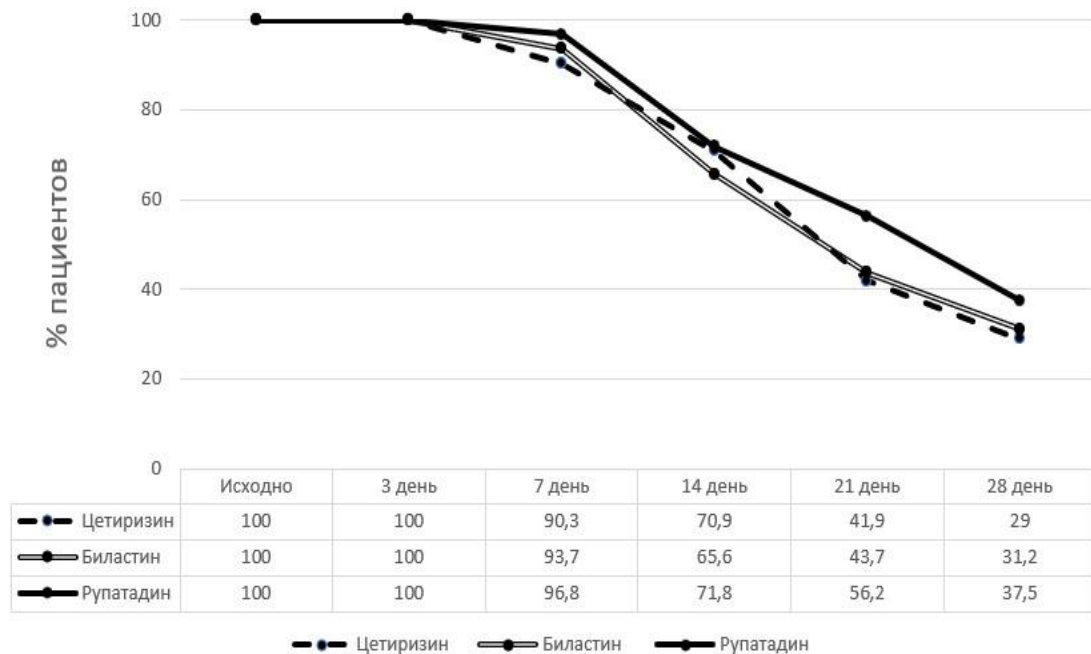


Рисунок 4.7 – Динамика сохранения монотерапии АГП 2-го поколения без потребности терапии STEP-UP в ходе исследования

В течение исследования в связи с усилением проявления клинических симптомов АР у пациентов увеличение объема терапии отмечалось у 22/31 (70,9%); 22/32 (68,7%) и 20/32 (62,5%) в 1, 2 и 3 группах соответственно. Достоверных отличий в отношении продолжительности течения АР на фоне монотерапии АГП между группами выявлено не было. Средняя продолжительность течения АР без потребности увеличения объема терапии у пациентов, получающих цетиризин и биластин, составила 13 (10–28) дней и 13 (9–28) дней соответственно, рупатадин – 20 (12–28) дней. Незапланированные визиты, связанные с ухудшением состояния пациентов, наблюдались в каждой группе. Среди пациентов, получающих терапию цетиризином, незапланированные визиты осуществили 22,6% (7/31); в группах пациентов, получающих биластин и рупатадин – 21,9% (7/32) и 28,1% (9/32) соответственно. Статистически значимых различий в частоте возникновения незапланированных визитов в ходе исследования не выявлено.

4.3 Клиническая эффективность цетиризина, биластина и рупатадина у пациентов с мультиморбидным аллергическим ринитом

Сопутствующая бронхиальная астма имела место у 34,7% (33/95) пациентов: в подгруппе 1 (цетиризин)–35,4% (11/31); в подгруппе 2 (биластин)–37,5% (12/32); в подгруппе 3 (рупатадин)–31,2% (10/32). Сопутствующий атопический дерматит отмечался у 58,9% (56/95) пациентов: в подгруппе 1 (цетиризин)–61,3% (19/31); в подгруппе 2 (биластин)–65,6% (21/32); в подгруппе 3 (рупатадин)–50% (16/32). Построение прогностической модели вероятности увеличения баллов по ВАШ, r-TNSS на 28 день терапии, а также случаев STEP-UP терапии в зависимости от наличия у пациентов сопутствующих аллергических заболеваний, выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Полученные регрессионные модели были статистически не значимы ($p > 0,05$). На основании большого количества литературных данных о взаимосвязи АР и БА, о возможном усилении тяжести течения АР при наличии у пациентов БА, критерием мультиморбидности в нашем исследовании выбрана БА.

В когорте пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) при сравнении результатов оценки влияния заболевания на самочувствие по ВАШ в ходе исследования достоверное увеличение данного показателя относительно исходных данных отмечалось только в подгруппе пациентов, получавших цетиризин. Статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходного уровня было зафиксировано на 21-й и 28-й дни приема цетиризина ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Увеличение среднего балла по ВАШ относительно исходных показателей было на 96,04% и 99,08% (на 21-й и 28-й дни соответственно). В ходе анализа в подгруппах биластина и рупатадина статистически значимых изменений увеличения показателя ВАШ относительно исходного уровня выявлено не было ($p > 0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.9).

При межгрупповом сравнении Δ ВАШ к исходу значение данного показателя на 28-й день терапии в подгруппе пациентов, получавших цетиризин, пятикратно превышало результат в подгруппе пациентов, получавших рупатадин ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) (приложение 1, таблица 4.10). Статистически значимых отличий между подгруппами на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й дни лечения получено не было (рисунок 4.8).

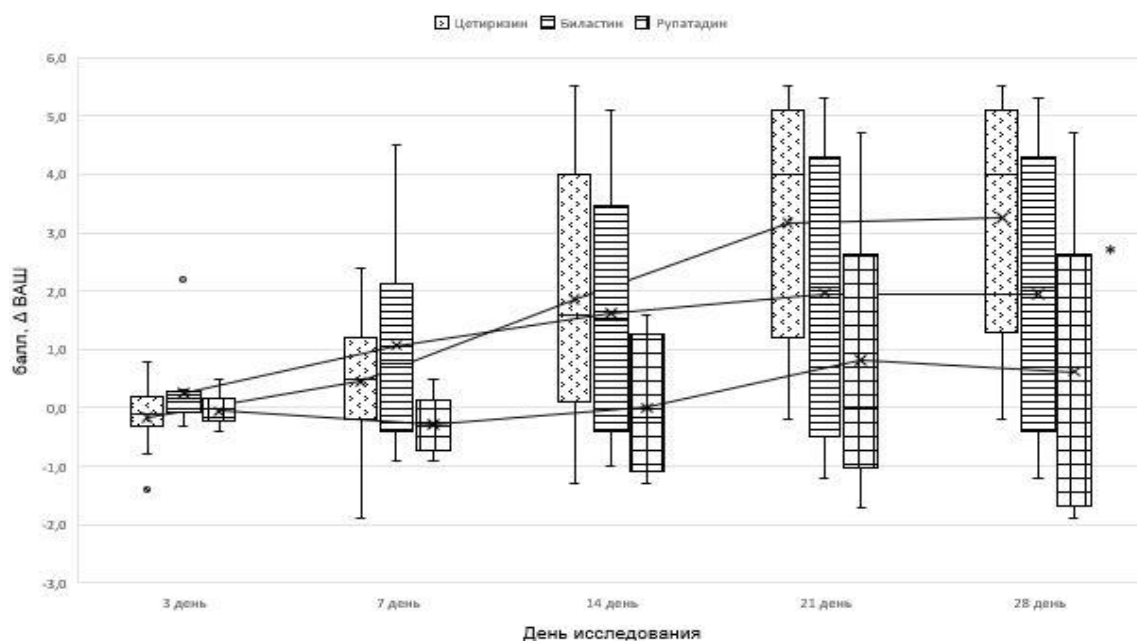


Рисунок 4.8 – Динамика Δ ВАШ к исходному уровню в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, F-критерий Фишера

При сравнении абсолютных значений ВАШ в баллах достоверные отличия были установлены между подгруппами пациентов с мультиморбидным АР, получающих рупатадин и цетиризин, на 21 день и 28-й день ($p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 4.9).

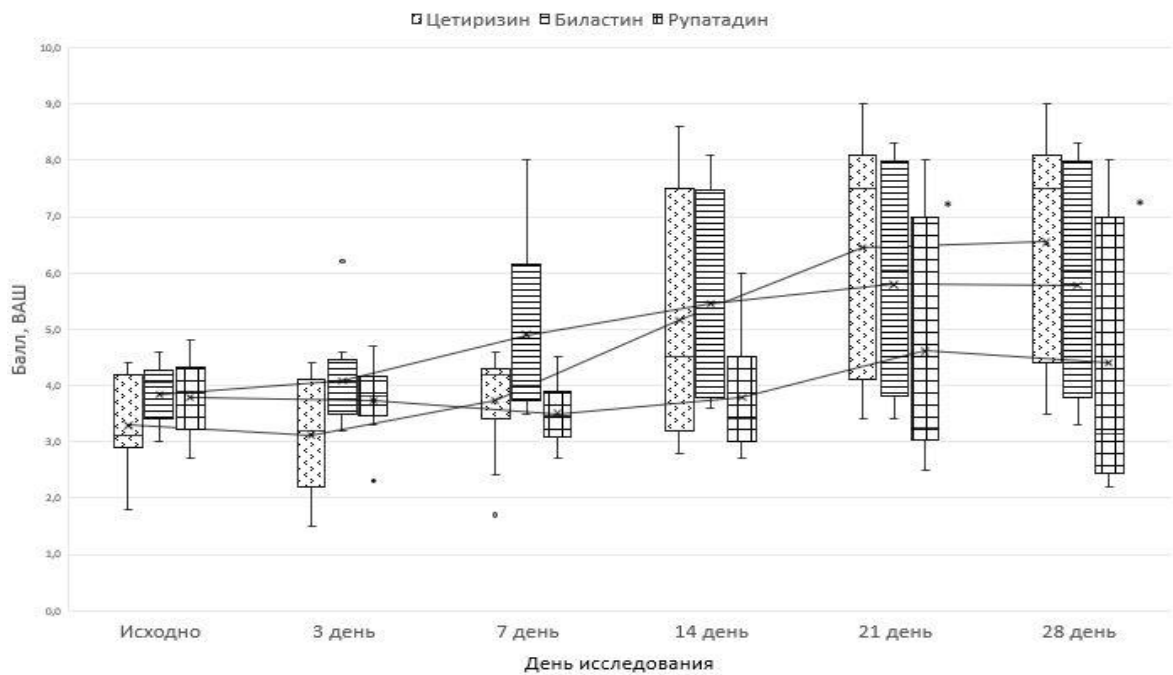


Рисунок 4.9 – Динамика результатов оценки симптомов АР по ВАШ в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Me [Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса

При сравнении результатов оценки назальных симптомов по шкале r-TNSS в ходе исследования достоверное увеличение показателей к исходному уровню зафиксировано в подгруппах пациентов, получавших цетиризин и биластин. В подгруппе биластина статистически значимое увеличение показателя r-TNSS относительно исходных данных зафиксировано только на 14 день терапии ($p < 0,05$, критерий Фридмана). Увеличение среднего балла на 14 день относительно исходного показателя составило 62,1%. В подгруппе пациентов, получавших цетиризин, отмечалось достоверное увеличение показателя r-TNSS на 14-й, 21-й, 28-й дни терапии АГП ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.11). Увеличение среднего балла по шкале r-TNSS относительно исходного уровня было на 88,3%, 116,5% и 110,7% (на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно).

При наличии тенденции лучшего сохранения оценки выраженности назальных симптомов в подгруппах пациентов, получающих рупатадин и биластин, при сравнении абсолютных значений r-TNSS в баллах между

подгруппами пациентов в ходе исследования статистически значимых отличий получено не было (рисунок 4.10).

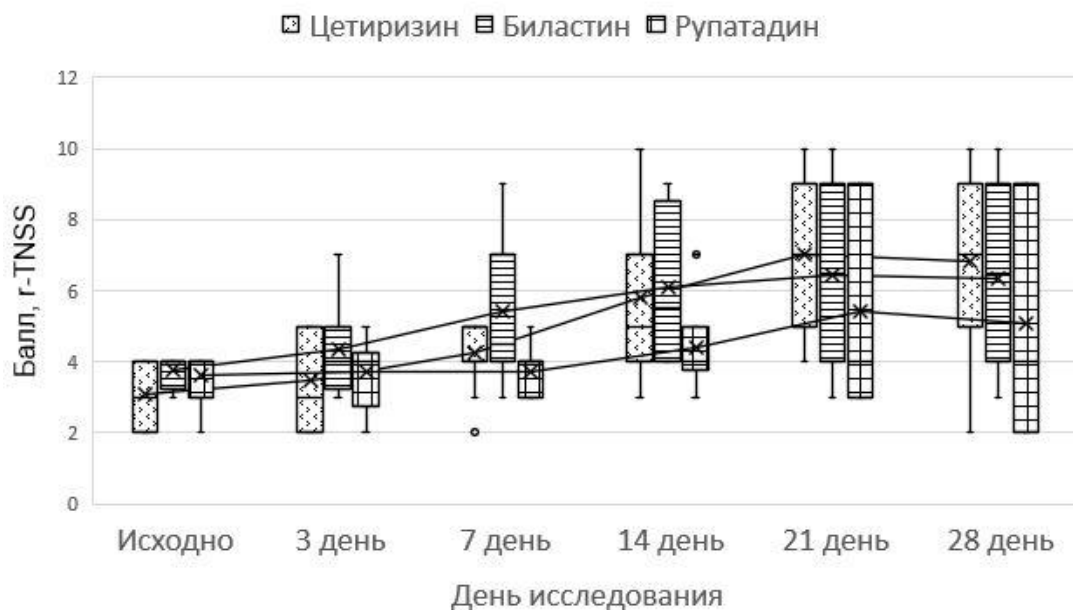


Рисунок 4.10 – Динамика результатов оценки симптомов АР по шкале r-TNSS в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Me[Q1-Q3])

При межподгрупповом сравнении Δr -TNSS к исходному уровню на 7 день исследования в 3 подгруппе пациентов, получавших рупатадин, был достоверно ниже по сравнению с результатом в 1 и 2 подгруппах ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (приложение 1, таблица 4.12). Статистически значимые отличия на 3-й, 14-й, 21-й и 28-й дни лечения получены не были (рисунок 4.11).

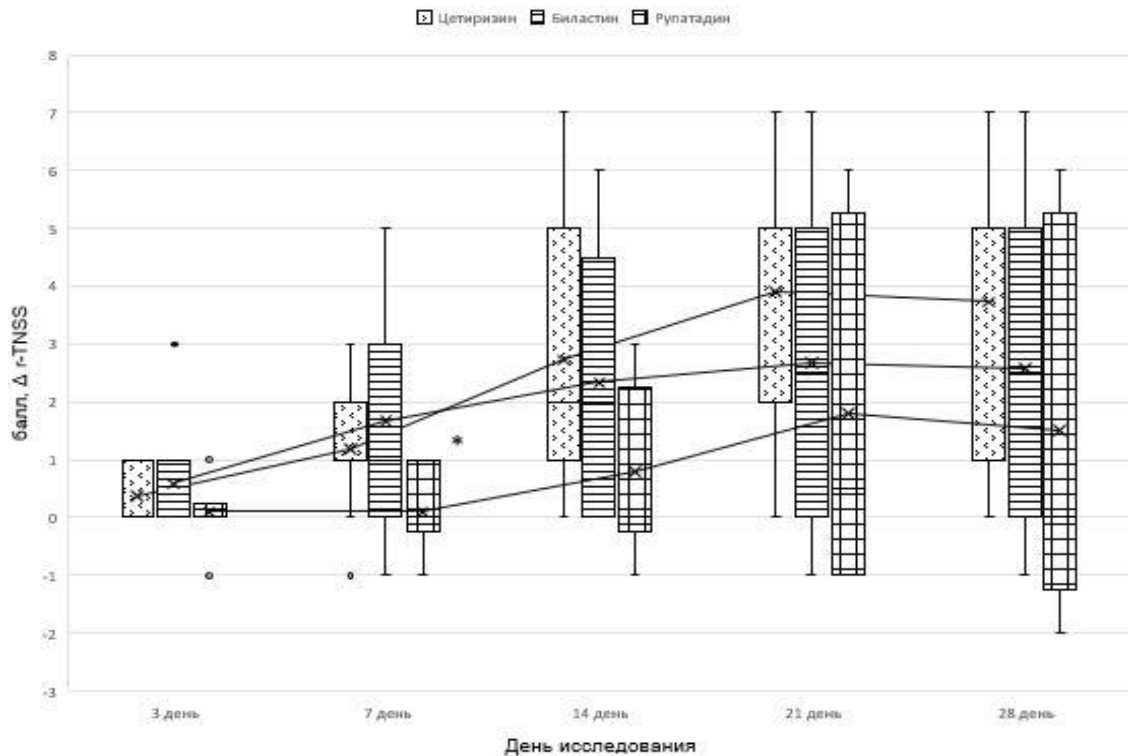


Рисунок 4.11 – Динамика Δ r-TNSS (баллы) к исходному уровню в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Ме[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Красскела–Уоллиса

С целью оценки кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS для популяции «мультиморбидный АР» был произведен расчет AUC для этих параметров за 28 дней наблюдения. Для сравниваемых фармакотерапевтических режимов в подгруппах пациентов с АР+БА достоверных отличий по AUC-ВАШ(1-28) и AUC-r-TNSS(1-28) выявлено не было. ($p > 0,05$) При анализе оценок отдельных симптомов АР по r-TNSS достоверные отличия между сравниваемыми группами также отсутствовали (приложение 1, таблица 4.6).

При сравнении результатов оценки качества жизни пациентов (RQLQ(S)) относительно исходного уровня достоверное увеличение данного показателя отмечалось в подгруппах пациентов, получавших цетиризин и биластин. Статистически значимое увеличение зафиксировано на 14-й, 21-й и 28-й дни терапии ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (приложение 1, таблица 4.13). Увеличение среднего балла RQLQ(S) относительно исхода в подгруппе 1 отмечалось на 88,8%, 105,8% и 107% (на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно). В подгруппе 2 рост

среднего балла RQLQ(S) относительно исхода был на 64,6%, 81,5% и 80,5% (на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно).

При межподгрупповом сравнении Δ RQLQ(S) исходных показателей достоверно лучшая динамика выявлена на 14-й день терапии у пациентов подгруппы рупатадина по сравнению с пациентами, получающими биластин ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) (рисунок 4.12; приложение 1, таблица 4.14).

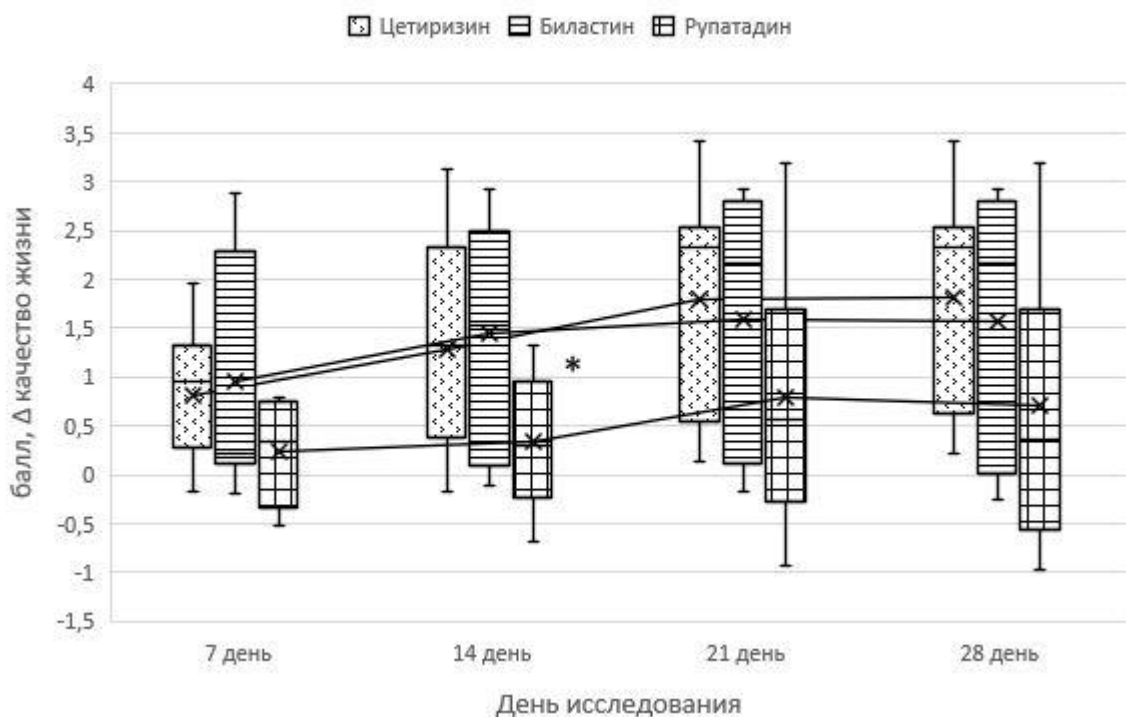


Рисунок 4.12 – Динамика Δ RQLQ(S) (баллы) к исходному уровню в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Ме[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, F-критерий Фишера

При сравнении абсолютных значений RQLQ(S) в баллах между подгруппами пациентов статистически значимые отличия были получены на 14-й день терапии в отношении пациентов, получающих рупатадин, в сравнении с пациентами, получающими биластин ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) (рисунок 4.13).

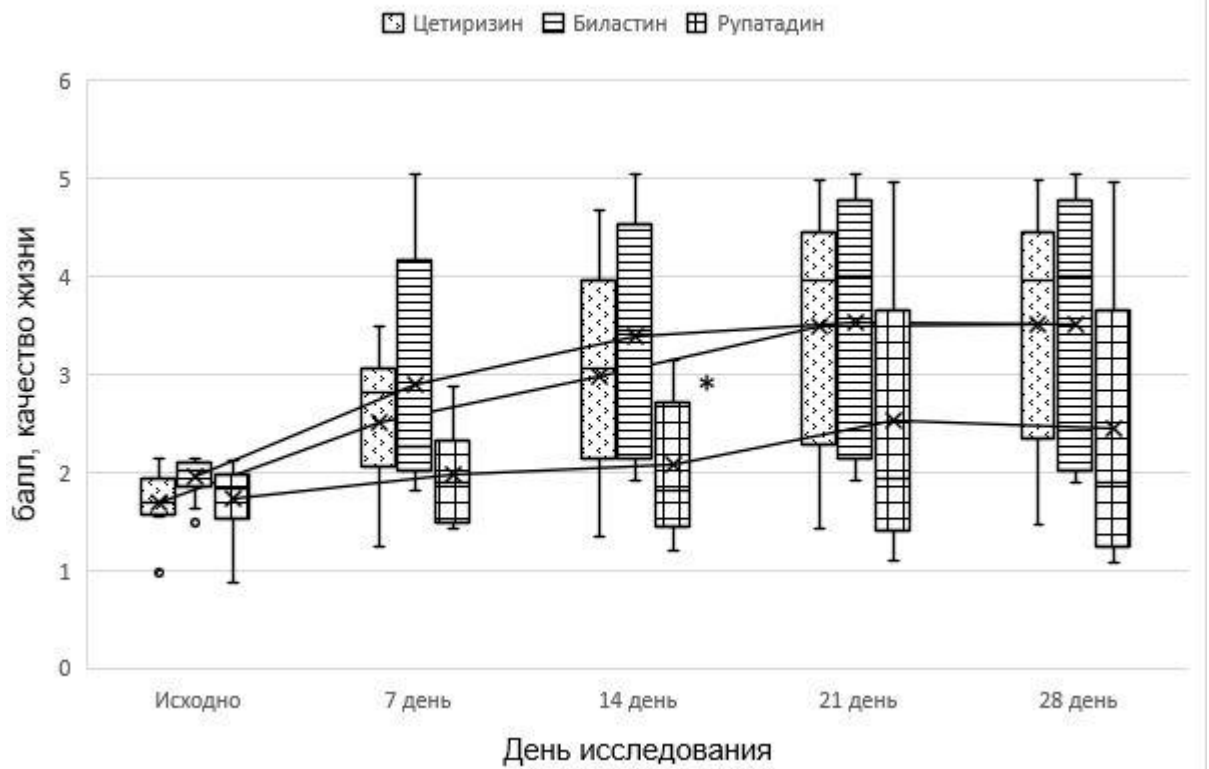


Рисунок 4.13 – Динамика результатов оценки качества жизни (RQLQ(S)) в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, F-критерий Фишера

К моменту окончания исследования сохранение стартового режима терапии АР отмечалось у 36,3% (4/11) пациентов в подгруппе 1 цетиризина; у 33,3% (4/12) в подгруппе 2 биластина и у 60% (6/10) в подгруппе 3 рупатадина. Достоверных отличий в отношении продолжительности течения АР на фоне монотерапии АГП между группами выявлено не было. Средняя продолжительность течения АР без потребности увеличения объема терапии у пациентов, получающих цетиризин и биластин, составила 20 (13-28) дней и 13 (6-28) дней соответственно, рупатадин – 28 (17-28) дней. Незапланированные визиты, связанные с ухудшением состояния пациентов, наблюдались в каждой группе. Среди пациентов, получающих терапию цетиризином, незапланированные визиты осуществили 18,2% (2/11); в группах пациентов, получающих биластин и рупатадин – 8,3% (1/12) и 30% (3/10) соответственно. Статистически значимых различий в частоте возникновения незапланированных визитов в ходе исследования не выявлено.

В когорте пациентов с АР без БА (мономорбидный АР) были выявлены достоверные различия между подгруппами в исходных оценках по ВАШ ($p < 0,05$ F-критерий Фишера, критерий Тьюки) (приложение 1, таблица 4.15) и по r-TNSS (приложение 1, таблица 4.16) ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма), поэтому дальнейшее сравнение результатов между подгруппами по данным показателям в ходе исследования не проводилось.

С целью оценки кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS для популяции «мономорбидный АР» был произведен расчет AUC по этим параметрам за 28 дней наблюдения. Для сравниваемых фармакотерапевтических режимов в подгруппах пациентов с АР без БА достоверных отличий по AUC-ВАШ(1-28) и AUC-r-TNSS(1-28) выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе оценок отдельных симптомов АР по r-TNSS достоверные отличия между сравниваемыми группами были получены по симптому «заложенность носа» ($p = 0,001$) – кумулятивный эффект рупатадина в 3 группе и биластина во 2 группе по AUC-r-TNSS «заложенность носа»(1-28) был достоверно выше, чем в группе 1, получавшей цетиризин ($p = 0,012$, $p = 0,001$ для 2 и 3 групп соответственно) (приложение 1, таблица 4.6).

Исходные показатели ВАШ, r-TNSS, RQLQ(S) в подгруппах пациентов с моновариантом АР и с мультиморбидным АР на фоне различных вариантов фармакотерапии достоверно отличались, в связи с чем их дальнейшее межподгрупповое сравнение не проводилось (приложение 1, таблицы 4.15; 4.16; 4.17).

Сравнительный анализ уровня контроля симптомов АР по ВАШ среди пациентов проведен в соответствии с недавно принятой классификацией (полный контроль (0-23мм); частичный контроль (23-50 мм); умеренный неконтроль (51-70 мм); тяжелый неконтроль (71-100 мм)) (Heldin J. et al., 2022). Достоверных отличий в общей популяции и подгруппе пациентов с мультиморбидным АР получено не было ($p > 0,05$) (приложение 1, таблица 4.18).

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПЕРСНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ СЕЗОННОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

На основании результатов 2 этапа исследования была проведена фармакоэкономическая оценка терапевтических режимов АГП 2-го поколения у пациентов с персистирующим сезонным АР (группа 1: цетиризин 10 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки; группа 2: биластин 20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки; группа 3: рупатадин 10 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки).

Стоимость 28-дневного курса терапии АГП 2-го поколения в пересчете на 100 пациентов в группе 3 составила 116172 руб. В группе 1 и группе 2 стоимость курса терапии была в 2 раза ниже (52808 руб. и 54768 руб. соответственно). Коммерческая средняя розничная цена одной дозы рупатадина превышала стоимость одной дозы цетиризина и биластина на 119% и 112% соответственно (таблица 5.1). Цена одной дозы деконгестанта была одинаковой для всех исследуемых групп и составила 2,15 рубля.

Таблица 5.1 – Стоимость антигистаминных препаратов и деконгестанта

Торговое наименование лекарственного средства	МНН	Производитель	Лекарственная форма	Коммерческая средняя розничная цена (руб. с НДС)	Количество доз в упаковке	Стоимость одной дозы препарата (руб.)
Зиртек	цетиризин	UCB FARCHIM, S.A., Швейцария	таблетки	377,24	20	18,86
Никсар	биластин	Берлин-Хеми, Италия	таблетки	586,85	30	19,56
Рупафин	рупатадин	J.UIACH & CIA, S.F., Испания	таблетки	580,83	14	41,49

Окончание таблицы 5.1

Називин	оксиметазолина гидрохлорид	Merck Selbstmedikation GmbH, Германия	спрей	307,15	143	2,15
---------	----------------------------	---------------------------------------	-------	--------	-----	------

Фармакоэкономический анализ был проведен с помощью метода «минимизации затрат» в связи с полученными данными о сопоставимой эффективности АГП 2-го поколения (по шкалам ВАШ, r-TNSS, а также частоте случаев сохранения монотерапии АР без потребности терапии STEP-UP к 28 дню) во всех группах лечения. Наибольшее фармакоэкономическое преимущество установлено при применении цетиризина. Оно позволяет сократить затраты на лечение 100 пациентов на 54,5% (63364 руб.) и на 3,5% (1960 руб.) по сравнению с терапией рупатадином и биластином соответственно.

Сохранение стартового режима терапии АГП 2-го поколения в течение 28 дней отмечалось в каждой группе исследования и составило: в группе 1 – 29% (9/31), в группе 2 и группе 3 – по 31,2% (10/32) и 37,5% (12/32) соответственно ($p>0,05$). Минимальная стоимость случая успешного завершения терапии в течение 28 дней рассчитана при применении биластина (1752,73 руб.), что на 3,7% и 76,7% ниже стоимости при использовании цетиризина (1819,14 руб.) и рупатадина (3097,76 руб.) соответственно.

Средняя продолжительность терапии АГП 2-го поколения между группами варьировала и составила 13 (10,00 – 28,00) дней в группе цетиризина, 13 (9,00 – 28,00) и 20 (12,00 – 28,00) дней в группах биластина и рупатадина соответственно ($p>0,05$). Структура фактических затрат на фармакотерапию АГП и деконгестантами напрямую зависела от индивидуальной продолжительности лечения пациентов в сравниваемых группах (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Структура фактических затрат АГП и деконгестантами на терапию АР при расчете на 100 пациентов (руб.)

	1-я группа (цетиризин)	2-я группа (биластин)	3-я группа (рупатадин)
Продолжительность курса			
Кол-во дней до STEP-UP (абсолютное, n)	510	529	602
Кол-во дней до STEP-UP (Me[Q1-Q3])	13 [10-28]	13 [9-28]	20 [12-28]
Виды затрат на 100 пациентов (руб.)			
Терапия АГП 2-го поколения	31027,74	32335,13	78053,06
Симптоматическая терапия	2635,48	2647,19	2606,88
Итого	33663,23	34982,31	80659,94

За время нахождения на режиме монотерапии АГП до перехода STEP-UP у пациентов 1 группы было зафиксировано 21,7 % дней с хорошо контролируемым АР, для 2 и 3 группы данный параметр составил 24,2% и 23,4% соответственно ($p > 0.05$) (таблица 5.3). Для фармакоэкономического анализа по данному критерию был применен метод «минимизации затрат». Назначение цетиризина позволяет сократить финансовые затраты на 100 пациентов на 3,7% (на 1319 руб.) и 58,3% (на 46996,7 руб.) по сравнению с режимами биластина и рупатадина соответственно.

Таблица 5.3 – Интегративный критерий эффективности терапии в группах пациентов с АР

Единица эффективности	Группа цетиризина	Группа биластина	Группа рупатадина
Количество дней с хорошо контролируемыми симптомами АР	111/510	128/529	141/602

Среди пациентов с мультиморбидным АР (наличие сопутствующей БА) были выявлены статистически значимые различия между подгруппами в отношении интегративного критерия эффективности (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Коэффициент «затраты/эффективность» у пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) по основному интегративному показателю эффективности (руб./ед. эффективности)

	Подгруппа цетиризина	Подгруппа биластина	Подгруппа рупатадина
Затраты на фактический курс терапии АГП 2-го поколения, руб	4368,8	3873,82	9702,03
Критерий эффективности (Количество дней с хорошо контролируемыми симптомами АР)	8,8% (19/215)	22,5% (41/182) *	30,8% (70/227) *
CER (основной интегративный показатель эффективности)	229,94	94,48	138,60

Примечание: * $p < 0,05$, - достоверность различий по сравнению с подгруппой 1

Поэтому в отношении данной когорты пациентов правомочно проведение фармакоэкономического анализа с использованием метода «затраты/эффективность». В подгруппе биластина коэффициент CER для основного интегративного критерия эффективности был меньше, чем в остальных подгруппах: в 2,4 раза по сравнению с подгруппой цетиризина и на 46,7% меньше по сравнению с подгруппой рупатадина (таблица 5.5).

Сохранение стартового режима терапии АГП 2-го поколения в течение 28 дней отмечалось в каждой подгруппе исследования и составило: в подгруппе цетиризина – 36,3% (4/11), в подгруппе биластина – 33,3% (4/12) и в подгруппе рупатадина – 60% (6/10) ($p > 0,05$). Стоимость моделируемого случая успешного

завершения монотерапии АГП 2-го поколения через 28 дней в подгруппе 1 составила 1452,37 руб.; в подгруппе 2 – 1643,18 руб.; в подгруппе 3 – 1936,10 руб.

Для когорты пациентов с АР без сопутствующей БА фармакоэкономический анализ выполнен методом «минимизации затрат». Процент завершения терапии АГП 2-го поколения на 28-й день составил: 25% (5/20) в подгруппе цетиризина, 30% (6/20%) и 27% (6/22) в подгруппах биластина и рупатадина соответственно ($p>0,05$). Статистически значимых различий по интегративному критерию между подгруппами выявлено не было (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Количество дней с хорошо контролируемыми симптомами АР в подгруппах пациентов с АР без БА

Единица эффективности	Подгруппа цетиризина	Подгруппа биластина	Подгруппа рупатадина
Количество дней с хорошо контролируемыми симптомами АР	41/295	35/347	40/375

Назначение цетиризина для данной когорты пациентов является наиболее фармакоэкономически выгодным и снижает затраты в 1,2 раза и в 2,6 раза по сравнению с назначением биластина и рупатадина соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

За последние десятилетия отмечается ежегодный рост заболеваемости АР в различных регионах нашей страны (Бережанский П.В., 2022), что согласуется с результатами международных исследований (Licari A. et al., 2023). Однако данные медицинской статистики значительно отличаются от реальной эпидемиологии АР, что связано с длительным периодом от момента дебюта симптомов до официально зарегистрированных случаев этого заболевания (Свистушкин В.М., 2020).

Это приводит к отсутствию своевременной адекватной терапии АР, которое может способствовать переходу персистирующей воспалительной реакции дыхательных путей с локального на системный уровень – риску развития бронхиальной астмы и других заболеваний дыхательных путей (Геппе Н.А., 2022). Отсутствие необходимого лечения АР оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов (ARIA-2024; GINA-2024; Akdis C. et al., 2015)

Терапия АР должна проводиться строго в соответствии с международными и отечественными регламентирующими документами: ARIA, Клинические рекомендации “Аллергический ринит”. Выбор группы лекарственных препаратов осуществляется согласно ступенчатому подходу к терапии АР. Оценить соответствие рекомендуемых подходов к лечению в условиях реальной клинической практики позволяют фармакоэпидемиологические исследования. Предваряющее нашу исследовательскую работу фармакоэпидемиологическое исследование АР, проведенное в Волгоградской области в 2009 году (Шишиморов И.Н., 2009), продемонстрировало множество несоответствий врачебной практики ведения детей с АР международным и национальным клиническим рекомендациям, актуальным на момент исследования.

Выполненное нами фармакоэпидемиологическое исследование охватывает период лекарственных назначений пациентам детского возраста с диагнозом АР в медицинских организациях амбулаторного звена г. Волгограда с 2020 по 2023 годы

врачами различных специальностей: аллергологами-иммунологами, оториноларингологами, педиатрами. Полученные результаты сопоставлены нами с данными фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в 2001 и 2009 годах в г. Волгограде, с целью выявления изменений в лекарственных назначениях и внедрения клинических рекомендаций в реальную практику врачей региона.

По результатам нашего исследования лидером в структуре всех назначений была группа АГП (41,4%), из которой преимущественно назначались АГП 2-го поколения (73%). Лидирующая позиция группы АГП в структуре назначений подтверждается и результатами крупного исследования с использованием мобильного приложения MASK-air, зарегистрировавшего, что группа АГП использовалась пациентами с АР наиболее часто (Sousa-Pinto B. et al., 2022).

По нашим данным, в структуре назначений АГП 2-го поколения чаще всего применялись дезлоратадин (28,8%), цетиризин (26,5%) и левоцетиризин (24%). Выявленные лидеры совпадали с лидерами назначений АГП в других странах: в Германии, Португалии и Швейцарии - цетиризин, во Франции, Швеции и Италии – дезлоратадин (Vieira R. J. et al., 2022). Широкое применение АГП 2-го поколения (83,2% амбулаторных карт) в полной мере соответствует месту, которое клинические рекомендации отводят данной группе препаратов. Назначение АГП 2-го поколения в качестве стартовой терапии является критерием качества оказания медицинской помощи с целью уменьшения зуда в полости носа, чихания, ринореи, заложенности носа. В соответствии со ступенчатым подходом к терапии АР АГП 2-го поколения рекомендуются на 1 ступени в виде монотерапии, на второй ступени как альтернатива ИнГКС, а также в комбинации с ИнГКС на 3 ступени терапии (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020).

В ходе проведения фармакоэпидемиологического мониторинга отмечается значительное увеличение частоты назначений АГП 2-го поколения по сравнению с данными 2001 и 2009 годов – на 70% и 39% соответственно.

Рост частоты назначения АГП 2-го поколения врачами, возможно, связан со снижением частоты рекомендаций АГП 1-го поколения. Проведенный нами фармакоэпидемиологический мониторинг выявил отсутствие динамики частоты

назначений АГП 1-го поколения в исследованиях 2001 и 2009 годов (22,9% и 22,4% соответственно). Однако в нашем исследовании отмечается снижение частоты назначений на 9% относительно ранее полученных результатов. Тенденция к снижению частоты рекомендаций данной группы препаратов связана с информированностью врачей о возможных побочных эффектах в виде седации, сонливости, нарушении сердечного ритма при их применении (Н. А. Геппе, 2015) на фоне отсутствия фармакотерапевтических преимуществ. При этом, несмотря на четкую позицию, отраженную в клинических рекомендациях, о необходимости отказа от данной группы препаратов при терапии АР, у 13,2% пациентов АГП 1-го поколения сохраняются в назначениях (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020). Международные эксперты также признали нецелесообразным использование АГП 1-го поколения для базисной терапии АР из-за негативного влияния на качество жизни и высоких рисков развития побочных эффектов и рекомендовали ограничить безрецептурный отпуск АГП 1-го поколения (Fein M.N. et al., 2019).

Рост частоты рекомендаций врачами АГП 2-го поколения в том числе связан с появлением разнообразия генерических препаратов, а также выводом на российский фармацевтический рынок новых молекул лекарственных средств (биластин, рупатадин; <https://grls.rosminzdrav.ru/>). По данным исследований эти препараты обладают дополнительными противовоспалительными эффектами (Alvarez-Mon M et al., 2009; Muñoz-Cano R. et al., 2019). Однако в структуре назначенных АГП 2-го поколения данные лекарственные препараты составляют всего 6,9% и 5,1% соответственно. Возможно, это связано с их более высокой стоимостью и/или консерватизмом врачей при выборе АГП 2-го поколения.

В монотерапии АГП 2-го поколения были рекомендованы в 3,8% случаев назначения данной группы препаратов. Наиболее часто АГП 2-го поколения использовались в комбинации с ИнГКС – 46,3%, что соответствует результатам исследований, подтверждающих их большую клиническую эффективность (Naclerio R. et al., 2020).

ИнГКС составляли 31,5% в структуре всех назначений. Данная группа препаратов была указана в амбулаторных картах 86,7% пациентов. Нами зафиксировано шестикратное по сравнению с данными 2001 года и четырехкратное по сравнению с 2009 годом увеличение частоты назначения ИнГКС. Тенденция к более широкому применению ИнГКС связана с повышением осведомленности врачей и населения о высокой эффективности при отсутствии системного воздействия препаратов и низкой вероятности развития побочных эффектов. Назначение ИнГКС соответствует данным клинических рекомендаций, указывающим на необходимость применения препаратов этой группы пациентам со средним, среднетяжелым и тяжелым течением АР. ИнГКС рекомендованы в лечении АР в качестве препарата выбора на 2 ступени терапии, а также в комбинации с АГП и/или интраназальным АГП и/или АЛТП на 3 ступени терапии АР (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020). Необходимость применения ИнГКС ввиду их высокой клинической эффективности подтверждается результатами крупных клинических исследований (Yáñez A. et al., 2002; Zeroli C. et al., 2024).

Среди назначений ИнГКС было отмечено применение фиксированных комбинаций ИнГКС с интраназальными АГП 2-го поколения. Несмотря на доказанную клиническую эффективность и высокий уровень комплаенса среди пациентов с АР (Feng S. et al., 2016; Sousa-Pinto B. et al., 2024), на долю таких назначений пришлось всего 17,5% случаев. В исследованиях 2001 и 2009 годов таких комбинаций не было, что связано с более поздним появлением данных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке.

При отсутствии АЛТП в структуре назначений в исследованиях 2001 и 2009 годов в нашем исследовании отмечается появление данной группы препаратов (23,3%), что допустимо в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020). Использование данной группы препаратов в качестве монотерапии применимо на 1 и 2 ступенях лечения АР, а также в двойной комбинации с ИнГКС или тройной и более комбинации препаратов (ИнГКС, интраназальные АГП 2-го поколения, АГП

2-го поколения) на 3 ступени терапии с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания. Однако, по данным систематического обзора (Tameeris E. et al., 2025) и зарубежных клинических исследований (Bousquet J. et al., 2020), АЛТП уступают по эффективности и комплаенсу фиксированной комбинации ИнГКС с интраназальными АГП 2-го поколения, а также системным АГП 2-го поколения. Однако для некоторых фенотипов АР добавление АЛТП имеет дополнительное положительное действие (Смирнов Д.С., 2021).

Значительное уменьшение частоты назначения препаратов кромоглициевой кислоты зафиксировано в нашем исследовании: на 31% по сравнению с 2001 годом и на 23,5% по сравнению с 2009 годом. Данная группа препаратов составила всего лишь 1,7% в структуре всех назначений. Столь редкое применение препаратов кромоглициевой кислоты связано с самой низкой их клинической эффективностью по сравнению с АГП 2-го поколения, АЛТП и ИнГКС и недостаточной удовлетворенностью пациентов от их применения. Однако действующие клинические рекомендации все еще допускают использование препаратов кромоглициевой кислоты пациентам с легким течением АР с целью уменьшения проявления назальных симптомов (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020).

Несмотря на возможность применения различных групп препаратов для терапии АР, эпидемиологические исследования демонстрируют частое отсутствие контроля над симптомами АР у пациентов всех возрастных групп. Недостаточный контроль симптомов АР может быть объяснен нерациональным выбором фармакотерапии. Проведенный нами анализ структуры стереотипов назначений лекарственных средств выявил 16,8% случаев, не соответствующих действующим на момент анализируемых визитов клиническим рекомендациям (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020). Причинами нерациональности являлся выбор АГП 1-го поколения в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами (13,2%), а также сочетание групп лекарственных средств, не предусмотренных ступенчатой терапией АР (3,6%).

Для корректной оценки рациональности назначенной терапии недостаточно оценить фармакотерапевтический режим только на соответствие клиническим рекомендациям. Необходимо соотнести назначенный объем лекарственной терапии конкретной клинической ситуации. В результате проведенного анализа в нашем фармакоэпидемиологическом исследовании выявлено, что в 50,7% амбулаторных карт выбранные фармакотерапевтические режимы АР не были рациональными. Наиболее частой причиной (15,4%) являлось несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины: пациентам с легким течением АР одновременно назначались системные АГП 2-го поколения с ИнГКС и деконгестантами по потребности, что отражает сохраняющуюся проблему невыполнения врачами рекомендаций ступенчатой терапии.

Кроме того, нами выявлена проблема невыполнения пошагового алгоритма терапии АР, предусматривающего контроль назначенной терапии через 2-4 недели. Это подтверждается назначением ИнГКС на период продолжительностью менее 14 дней (5,6%) и длительным назначением деконгестантов (8,6%).

Также существуют значительные различия в стереотипах назначений врачей разных специальностей. Нерациональные подходы к ступенчатой фармакотерапии в большей степени были отражены в первичной документации аллергологами-иммунологами (18,9%); некорректная продолжительность курсовой терапии противоаллергических ЛС отмечена нами в 50% назначений врачей-педиатров. Еще одной причиной некорректно назначенной фармакотерапии являлись рекомендации препаратов пациентам в возрасте, не разрешенном официальной инструкцией.

Проведенный фармакоэпидемиологический мониторинг демонстрирует положительные тенденции в диагностике и лечении АР по сравнению с результатами прошлых исследований, но окончательно проблема отклонения реальной врачебной практики от предписаний национальных клинических рекомендаций не решена. К нерациональному назначению лекарственных средств и, следовательно, к снижению эффективности терапии АР могут привести некорректные действия со стороны врача и родителей пациентов еще на этапе до

постановки диагноза. Проблема гиподиагностики АР сохраняется, хоть и отмечается положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием в сокращении периода от проявления первых симптомов АР до постановки диагноза ($3,5 \pm 1,73$ и 5,5 лет в 2020 и 2009 годах соответственно). Причиной этому может быть недооценка родителями тяжести симптомов АР и необходимости своевременного начала лечения, а также недостаточная настороженность относительно АР у врачей первичного звена (Каширская Е.И. и др., 2021). Проблема низкой преемственности во взаимодействии врача-педиатра с аллергологами-иммунологами и оториноларингологами приводит к недостаточному объему диагностики АР, неполной формулировке диагноза, а также низкому проценту повторных визитов, что подтверждается данными ТФОМС.

ARIA предлагает классификацию АР, а также диагностические и терапевтические алгоритмы, придерживаясь которых, можно добиться высоких результатов в контроле АР и снижении рисков, связанных с его прогрессированием. Клинические рекомендации в РФ регулярно пересматриваются и совпадают с позициями международного экспертного сообщества. Наиболее развернутая, точная постановка диагноза является критически важным аспектом в стратегии ведения пациентов с АР. Это позволяет врачу своевременно определить правильный объем терапии для достижения полного контроля симптомов заболевания и минимизации риска развития осложнений. Однако проведенный нами анализ показал, что в 83,6% амбулаторных карт диагноз сформулирован не в полном объеме без указания степени тяжести и/или характера течения и/или сенсibilизации. Кроме того, диагноз АР у 22,8% пациентов выставлен случайно во время или после формирования диагноза БА. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими, что до 6,6% случаев АР и БА связаны с одновременной манифестацией их симптомов, при этом в 45,3-83,3% случаев симптомы АР предшествуют бронхиальной астме, и у каждого пятого пациента АР становится сопутствующим диагнозом при БА (Геппе Н.А.,

2021). При этом недостаточный объем терапии АР является весомым фактором риска неконтролируемого течения БА (Liva G.A. et al., 2021).

Помимо поздней верификации диагноза АР в 65% амбулаторных карт выявлены эпизоды продолжительностью в несколько лет отсутствия наблюдения за пациентом в связи с неявкой в установленный врачом срок для своевременной коррекции или контроля назначенной терапии. Значительно меньшее число повторных обращений к специалистам по сравнению с первичными связано с низким уровнем комплаенса со стороны пациентов и их родителей. Исследования в реальной клинической практике подтверждают утрату комплаенса у пациентов, начиная с подросткового возраста, когда ослабевает контроль за объемом терапии АР со стороны родителя (Jones G. et al., 2024). Кроме того, пациенты самостоятельно меняют подходы к терапии АР после купирования острых симптомов, несмотря на наличие рекомендаций врачей.

Однако делать вывод о низкой повторной обращаемости и низком комплаенсе пациентов однозначно нельзя, т.к. сохраняется проблема разобщенности бюджетной и коммерческой аллергологической службы. Представленные данные не отражают в полной мере ситуацию по выявлению и наблюдению АР у детей на территории Волгоградской области, т.к. доля коммерческого сегмента оказания медицинской помощи в Волгоградской области растет.

В ретроспективном исследовании по лечению АР уровень назначения антигистаминных препаратов в 2018 году достигал 79,75%, что значительно выше, чем у глюкокортикоидов (Son J. et al., 2021), что подразумевает частое использование антигистаминных препаратов при лечении АР. Выводы фармакоэпидемиологического исследования, проведенного нами, аналогичны. При этом, несмотря на разнообразие АГП 2-го поколения, рекомендуемых для лечения АР, для многих врачей остается неясным, какой препарат и дозировка более эффективны для пациентов с АР. В 2023 году был проведен сетевой метаанализ, по результатам которого ранжированы различные режимы терапии пероральными АГП 2-го поколения (Hong D. et al., 2023). Однако данный метаанализ был проведен

на взрослой популяции пациентов с АР, что не позволяет экстраполировать его выводы на детскую когорту пациентов с АР. Нами было запланировано проспективное клиническое рандомизированное исследование, цель которого – сравнение клинической эффективности 28-дневного курса лечения АГП 2-го поколения у детей старше 12 лет. В качестве препарата сравнения было отдано предпочтение цетиризину как наиболее часто назначаемому во всем мире АГП 2-го поколения и как препарату, который наиболее часто фигурирует в качестве препарата сравнения в клинических исследованиях. Рупатадин и биластин являются новыми АГП 2-го поколения для российского фармацевтического рынка, которые позиционируются как АГП 2-го поколения, превосходящие по ряду клинико-фармакологических характеристик другие препараты этой группы. В соответствии с дизайном нашего исследования было предусмотрено назначение исследуемых АГП 2-го поколения при первых симптомах сезонного персистирующего АР (не позднее 48 часов) с целью предотвращения прогрессирования симптоматики и снижения уровня контроля АР. Большинство исследований, сравнивающих эффективность АГП 2-го поколения, были проведены у пациентов с более выраженными симптомами АР, а критериями эффективности в них являлась динамика снижения выраженности симптомов (Maiti R. et al., 2010; Nayak A.S. et al., 2017).

В нашем исследовании в качестве критериев эффективности были определены динамические изменения балльных оценок ВАШ, r-TNSS и RQLQ, а исследовательской гипотезой было предположение о том, что исследуемые АГП 2-го поколения отличаются по своей способности предотвращать прогрессирование симптомов заболевания, ухудшение уровня контроля и снижение качества жизни. Известно, что в RWD исследованиях, проводимых с помощью цифровых платформ (MASK Air), был использован алгоритм более частой оценки эффективности (через 48-72 часа) и возможности пересмотра терапии при ухудшении состояния пациентов, что отличается от алгоритма, заявленного в национальных клинических рекомендациях (повторная оценка предусмотрена через 2-4 недели). Поэтому дизайн нашего исследования предусматривал еженедельную оценку

эффективности терапии, а также возможность внеочередных визитов при утрате пациентом контроля над симптомами АР. При значимом ухудшении состояния пациента базисной терапии АР пересматривалась с заменой АГП 2-го поколения на ИнГКС. Доля пациентов, потребовавшая пересмотра терапии из-за утраты контроля в течении 28 дней наблюдения, была основным критерием эффективности в нашем исследовании. Еще одним критерием эффективности являлась оценка количества дней с хорошо контролируемым течением заболевания за весь период наблюдения. Для оценки кумулятивного эффекта исследуемых АГП 2-го поколения был произведен расчет AUC по результатам динамических оценок ВАШ и r-TNSS за 28 дней наблюдения.

В результате нашего исследования выявлена сопоставимая клиническая эффективность цетиризина, биластина и рупатадина в терапии сезонного персистирующего АР у детей, что согласуется с данными систематических обзоров (Randhawa A. et al., 2021). Межгрупповой анализ продемонстрировал отсутствие достоверных различий в доле пациентов, завершивших исследование на 28-й день в режиме монотерапии АГП 2-го поколения (без пересмотра терапии), по абсолютным показателям ВАШ, r-TNSS, а также по показателям Δ ВАШ, Δ r-TNSS. Полученные результаты свидетельствует о равной клинической эффективности цетиризина, биластина и рупатадина при раннем назначении в качестве стартовой терапии персистирующего сезонного АР у детей. Однако при оценке качества жизни у пациентов 3 группы (рупатадин) отмечены достоверно лучшие показатели по сравнению с группами цетиризина и биластина.

Оценка динамики прогрессирования симптомов (по r-TNSS), уровня контроля АР (по ВАШ) по сравнению с исходным уровнем выявила наличие достоверных различий между сравниваемыми группами. Достоверные отличия по сравнению с исходным уровнем зафиксированы в группе рупатадина на более поздних визитах, чем в группах цетиризина и биластина. Таким образом, рупатадин приводил к более поздней, но сопоставимой по частоте утрате исходного уровня контроля сезонного персистирующего АР у детей по сравнению с цетиридином и биластином. Однако оценка кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS,

которая была произведена путем расчета AUC для этих параметров за 28 дней наблюдения, не выявила достоверных отличий между группами. При этом установлено наличие более значительного кумулятивного эффекта рупатадина относительно выраженности заложенности носа при балльной оценке по r-TNSS по сравнению с цетиризином ($p=0,013$). Известно, что заложенность носа является важным клиническим признаком хронического аллергического воспаления и коррелирует с его выраженностью. Поэтому выявленная в нашем исследовании закономерность говорит о более значимом противовоспалительном эффекте рупатадина в ряду АГП 2-го поколения, которое мы связываем с наличием у данного препарата дополнительного эффекта, направленного на блокирование рецепторов фактора активации тромбоцитов (важного медиатора хронического аллергического воспаления). Наши результаты согласуются с выводами крупного метаанализа, согласно которым рупатадин превосходил другие АГП 2-го поколения (среди которых были цетиризин и биластин) в когорте взрослых пациентов с АР (Hong D. et al., 2023). Ввиду отсутствия статистических различий между сравниваемыми группами по основным критериям эффективности, а также по дополнительному фармакоэкономическому критерию эффективности (количество дней с полным уровнем контроля симптомов АР) мы делаем вывод об отсутствии преимуществ в ряду цетиризина, биластина и рупатадина при выборе стартовой терапии сезонного персистирующего АР у детей. Учитывая этот факт, фармакоэкономическая целесообразность при назначении АГП 2-го поколения в данной клинической ситуации остается за самым дешевым вариантом лечения. Проведенное нами фармакоэкономическое исследование установило преимущество цетиризина, назначение которого позволяет сократить затраты на лечение 100 пациентов на 54,5% (63364 руб.) и на 3,5% (1960 руб.) по сравнению с терапией рупатадином и биластином соответственно.

Тендентные преимущества рупатадина, выявленные нами в общей популяции детей с сезонным персистирующим АР, позволяют предположить наличие различной эффективности АГП 2-го поколения при различных фенотипах АР. Мы проанализировали эффективность цетиризина, биластина и рупатадина

пациентам с фенотипом “мультиморбидного АР” (пациенты общей популяции с сопутствующей БА). Согласно современным литературным данным, мультиморбидный фенотип АР продемонстрировал эпигенетические, иммунопатогенетические и клинические отличия в сравнении с фенотипом «мономорбидного» АР (Bousquet J. et al., 2023). Учитывая данный факт, мы приняли решение о целесообразности субгруппового анализа с выделением групп пациентов с мультиморбидным и мономорбидным АР. Когорты пациентов с мультиморбидным АР на разных режимах терапии АГП 2-го поколения были исходно сопоставимы, что позволило нам оценить эффективность терапии по критериям эффективности, использованным в общей популяции наших пациентов.

В популяции мультиморбидного АР по основным критериям эффективности были выявлены достоверные различия в отношении абсолютных показателей ВАШ и ΔВАШ на 28 день терапии, которые позволяют сделать вывод о наличии преимуществ рупатадина перед цетиризином. Также в подгруппе пациентов, получавших рупатадин, были выявлены статистически значимые различия по Δr-TNSS на 7 день терапии по сравнению с подгруппами пациентов, получавших лечение цетиризином и биластином. В отношении других основных критериев эффективности (количество дней с контролируемым течением АР за время исследования и доля пациентов, потребовавшая пересмотра терапии из-за утраты контроля) нами были отмечены тенденции, свидетельствующие о преимуществах в эффективности рупатадина и биластина у детей с мультиморбидным АР по сравнению с цетиризином, которые были статистически не достоверны. В когорте пациентов с мультиморбидным АР сравнение кумулятивного эффекта по AUC-ВАШ(1-28) и AUC-r-TNSS(1-28) не показало достоверных отличий между подгруппами. По интегративному критерию – количество дней с полным контролем над симптомами АР – биластин и рупатадин показали сопоставимую эффективность и статистически значимо превосходили результат группы цетиризина. Полученные нами данные позволяют предположить наличие преимуществ назначения рупатадина и биластина в качестве стартовой терапии пациентам с мультиморбидным фенотипом (АР+БА) сезонного персистирующего

АР. Наличие достоверных различий между подгруппами по дополнительному фармакоэкономическому критерию эффективности (количество дней с полным уровнем контроля симптомов АР) продиктовало необходимость выбора метода «затраты/эффективность» для решения вопроса о фармакоэкономических преимуществах изучаемых режимов у пациентов с мультиморбидным сезонным персистирующим АР у детей. В подгруппе биластина коэффициент CER для основного интегративного критерия эффективности оказался меньше, чем в подгруппах цетиризина и рупатадина.

Выявленные нами преимущества в эффективности новых АГП 2-го поколения (биластин, рупатадин) при проведении субпопуляционного анализа у детей с мультиморбидным АР (АР+БА) могут быть объяснены результатами исследований (Lemonnier N. et al., 2020; Bousquet J. et al., 2023), которые подтвердили наличие общих механизмов иммунопатогенеза у данных заболеваний, требующих назначения режимов фармакотерапии, отличных от рекомендованных в общей популяции (Sousa-Pinto B. et al., 2022). Гетерогенность АР может оказывать значительное влияние на эффективность различных терапевтических подходов в лечении этого заболевания, в том числе в детской популяции.

Наиболее близким к клиническому внедрению на сегодняшний день является оптимизация фармакотерапии АР с учетом аллергической мультиморбидности. Персонализированное назначение широко применяемых противоаллергических лекарственных препаратов при данном подходе может позволить существенно улучшить популяционную эффективность лечения АР без дополнительных затрат на выявление иммунопатогенетических фенотипов и/или применения дорогостоящих иммунобиологических генноинженерных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. По данным амбулаторных карт наиболее часто назначаемой группой препаратов для лечения АР у детей с 2020 по 2023 годы были АГП – 96% пациентов, большую часть среди которых составляли системные АГП второго поколения – 83,2%. Лидерами назначений являлись цетиризин – 21,8%; дезлоратадин – 23,9%; левоцетиризин – 20%. Биластин и рупатадин назначались в 5,7% и 4,3% соответственно. АГП первого поколения были назначены 13,2% пациентов. Назначение интраназальных АГП второго поколения было отмечено у 17,5% пациентов. Второй по частоте назначения являлась группа ИнГКС – 86,8% пациентов. Лидирующие позиции среди назначений занимали мометазон – 26,8% и флутиказон – 36,8%. В структуре назначений ИнГКС отмечались фиксированные комбинации ИнГКС и ИнАГП – 17,5% пациентов. Альфа-адреномиметики отмечались в 46,8% амбулаторных карт пациентов. Значительно реже пациентам назначались блокаторы антилейкотриеновых рецепторов – 23,2% и стабилизаторы мембран тучных клеток – 4,6% пациентов.

2. Региональный фармакоэпидемиологический мониторинг установил положительные тенденции в стереотипах врачебных назначений по сравнению с данными 2009 года: увеличение частоты применения АГП 2-го поколения на 39%; четырехкратное увеличение частоты назначения ИнГКС; снижение частоты назначения АГП 1-го поколения на 9%.

3. Отклонение назначенной терапии от позиций действующих клинических рекомендаций было установлено в 50,7% амбулаторных карт: несоответствие выбора терапевтического режима действующим клиническим рекомендациям – 16,8% случаев; несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР – 15,4% случаев; несоответствие продолжительности назначенной терапии официальной инструкции препаратов – 13,9% случаев; несоответствие возраста пациентов при назначении терапии официальной инструкции препаратов – 9,6%; несоответствие режима дозирования

назначенной терапии официальной инструкции препаратов – 2,9%. При этом основными ошибками назначений были: у 18,9% аллергологов-иммунологов – выбор терапевтического режима не в соответствии с тяжестью клинической картины; у 50% педиатров – продолжительность назначенной терапии не в соответствии с официальной инструкцией к препарату; у 50% оториноларингологов – выбор терапевтического режима не в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

4. Антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, биластин и рупатадин) показали сопоставимую клиническую эффективность при стартовой терапии ранних симптомов у детей с персистирующим сезонным АР в отношении выраженности симптомов, оценки влияния заболевания на самочувствие, количества дней контролируемого течения, доли пациентов с контролируемым АР в течение 28 дней ($p>0,05$). При оценке качества жизни наибольшую эффективность продемонстрировал рупатадин на 14-й, 21-й, 28-й дни терапии ($p<0,05$).

5. У пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) стартовая терапия рупатадином продемонстрировала более высокую клиническую эффективность по сравнению с цетиризином в отношении оценки влияния заболевания на самочувствие (по шкале ВАШ на 21 и 28 дни терапии) ($p<0,05$).

6. Стартовая терапия цетиризином персистирующего сезонного АР у детей приводила к снижению фармакоэкономических затрат в общей популяции пациентов без учета мультиморбидности на 54,5% (63364 руб.) и 3,5% (1960 руб.) в пересчете на 100 пациентов по сравнению с терапией рупатадином и биластином соответственно. У пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) при сравнении режимов фармакотерапии биластином и рупатадином, показавших большую эффективность по сравнению с цетиризином, экономически целесообразно отдать предпочтение назначению биластина, который позволил сократить затраты на терапию АР на 46,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать проведение дальнейшего фармакоэпидемиологического мониторинга клинической практики назначений фармакотерапии АР у детей для своевременной коррекции и улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам.

2. Рекомендовать цетиризин для стартовой терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей, как самый фармакоэкономически целесообразный режим терапии.

3. Рекомендовать биластин пациентам с мультиморбидным АР в стартовой терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей, как самый фармакоэкономически целесообразный режим терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АР – аллергический ринит
- ИАР – интермиттирующий аллергический ринит
- ПАР – персистирующий аллергический ринит
- БА – бронхиальная астма
- АтД – атопический дерматит
- ХРС – хронический риносинусит
- ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
- ИБЛ - интерстициальная болезнь легких
- КЖ – качество жизни
- МНС (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
- ФАТ – фактор активации тромбоцитов
- ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму
- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) - метод оценки качества доказательств и силы рекомендаций в здравоохранении
- АГП – антигистаминные препараты
- ИнАГП – интраназальные антигистаминные препараты
- АЛТП – антилейкотриеновые препараты
- АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды
- ЛС – лекарственные средства
- КР – клинические рекомендации
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- МНН – международное непатентованное наименование

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ФЭИ – фармакоэпидемиологические исследования

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования

RWD – Real World Data

IL – интерлейкин

r - TNSS – (reflective total nasal symptom score) – ретроспективный средний суммарный балл назальных симптомов

TNF- α (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли-альфа

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Th-2 – Т лимфоциты хелперы 2 типа

IgE – иммуноглобулины класса E

RQLQ (Rhinoconjunctivitis QoL questionnaire) – опросник для людей с аллергическим риноконъюнктивитом

ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) – Международное исследование астмы и аллергии у детей

GWAS (genome-wide association studies) – полногеномный поиск ассоциаций

MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy) – Механизмы развития аллергии

CEA (cost-effectiveness analysis) – анализ стоимости-эффективности

CUA (cost-utility analysis) – анализ стоимости-полезности

CMA (cost-minimization analysis) – анализ минимизации затрат

QALY (quality-adjusted life years) – годы жизни с поправкой на качество жизни

LOCF (Last Observation Carried Forward) – метод обработки пропущенных данных

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project / S. Ravera, S.P. Monteiro, J.J. de Gier (et al.); DRUID Project WP4 Partners // *Br. J. Clin Pharmacol.* – 2012. – Dec., vol. 74(6). – P. 920–931.
2. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order / A. Ramasamy, I. Curjuric, L.J. Coin (et al.) // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 996–1005.
3. A network meta-analysis of randomized controlled trials focusing on different allergic rhinitis medications / J. Xiao, W.X. Wu, Y.Y. Ye (et al.) // *American journal of therapeutics.* – 2016. – Vol. 23, №6. – P. 1568–1578.
4. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents / N. Lemonnier, E. Melén, Y. Jiang // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – P. 3248–3260.
5. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis / F. Saint-Martin, J.P. Dumur (et al.); French Rupatadine-Rhinitis Study Group // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 14(1). – P. 34–40.
6. A systematic review of randomised controlled trials on topical nasal steroids / C. Zeroli, A. Gorica (et al.) // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2024. – Vol. 44(2). – P. 71–75.
7. Akimoto, H. Molecular Determinants of the Kinetic Binding Properties of Antihistamines at the Histamine H1 Receptors / H. Akimoto, Y. Uesawa, S.Hishinuma // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, 2400.
8. Allergic rhinitis / J. Bousquet, J.M. Anto, C. Bachert (et al.) // *Nat Rev Dis Prim.* – 2020. – Vol. 6(1). – P. 95.

9. Allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma are associated with differences in school performance among Korean adolescents / S.Y. Kim, M.S. Kim, B. Park (et al.) // PLoS One. – 2017. – Feb., 16, vol. 12(2). – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171394>. (Дата обращения: 01.08.2025).
10. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA (et al.) // Allergy. – 2008. – Apr. – Vol. 63. – Suppl., 86:8-160.
11. 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. Bousquet, H.J. Schünemann, A. Togias (et al.) // J. Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 145. – P.70–80.
12. Allergic rhinitis phenotypes with distinct transcriptome profiles in children: A birth cohort / Y.H. Shin, J.H. Kim, S.H. Lee (et al.) // J. Allergy Clin Immunol. – 2024. – Vol. 153(5). – P. 1319–1329.
13. Allergic sensitization: host-immune factors / R. van Ree, Hummelshøj, L., Plantinga, M. (et al.) // Clin Transl Allergy. – 2014. – Vol. 4, № 12. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3989850/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
14. Allergic sensitization pattern of patients in Brazil / C.S. Aranda, R.R. Cocco, F.F. Pierotti (et al.) // J. Pediatr (Rio J). – 2021. – Jul-Aug., vol. 97(4). – P. 387–395.
15. Allergy Asthma Clin Immunol /BMC. – 2019. – Vol. 15, № 61. – URL: <https://aacijournal.biomedcentral.com>. (Дата обращения: 10.08.2025).
16. Alvarez-Mon M. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes / M. Alvarez-Mon, E. San Antonio, M. Lucero // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – Suppl, 90. – P. 555.

17. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties / H. Kawauchi, K. Yanai, D.-Y. Wang (et al.) // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Jan. 8. – Vol. 20(1). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6337346>. (Дата обращения: 30.08.2025).
18. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis / J. Bousquet, J.M. Anto, M. Wickman (et al.) // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70(9). – P. 1062–1078.
19. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis / D.M. Sobieraj, E.R. Weeda, E. Nguyen (et al.) // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319(14). – P. 1485–1496.
20. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research / I. Mrkić Kobal, D. Plavec, Ž. Vlašić Lončarić // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Dec. 22, vol. 60(1). – P. 21.
21. Bayar M.N. Biologics in allergic rhinitis / M. N. Bayar, C. Cingi // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2023. – Oct., vol. 27(5 Suppl). – P. 43–52.
22. Behavioural patterns in allergic rhinitis medication in Europe: A study using MASK-air® real-world data / Бю Sousa-Pinto, Аю Sá-Sousa, Vieira R.J. (et al.) // *Allergy.* 2022. – Vol. 77. – P. 2699–2711.
23. Benninger M.S. The safety of intranasal steroids / M.S. Benninger, N. Ahmad, B.F. Marple // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129(6). – P. 739–750.
24. Berger W.E. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis / W.E. Berger, W.R. Lumry, E.O. Meltzer, D.S. Pearlman // *Allergy Asthma Proc.* – 2006. – May-Jun., vol. 27(3). – P. 214–23.
25. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients / C.

- Bachert, P. Kuna, F. Sanquer (et al.) // *Allergy*. – 2009 – Jan., vol. 64(1). – P. 158–165.
26. Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis / B. Steelant, P. Wawrzyniak, K. Martens (et al.) // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 144(5). – P. 1242–1253.
27. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit / M.L. North, M.J. Jones, J.L. MacIsaac (et al.) // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – P. 196–205.
28. Brain response in allergic rhinitis: Profile and proposal / Y. Wang, X.Y. Song, S.Z. Wei (et al.) // *J Neurosci Res*. – 2023. – Vol. 101(4). – P. 480–491.
29. Bridgeman M.B. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis / M.B. Bridgeman // *Integr Pharm Res Pract*. – 2017. – May, vol. 4, №6. – P. 109–119.
30. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy / B. J. H. Dierick, T. van der Molen, B. M. J. Flokstra-de Blok (et al.) // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. – 2020. – Vol. 20(5). – P. 437–453.
31. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey / E.O. Meltzer, M.S. Blaiss, M.J. Derebery (et al.) // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Sep., vol. 124(3 Suppl). P. 43–70.
32. Canonica G.W. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / G.W. Canonica, F. Tarantini, E. Compalati, M. Penagos // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62(4). – P. 359–366.
33. Characterization of rhinitis according to the asthma status in adults using an unsupervised approach in the EGEA study (Электронный ресурс) / E. Burte, J. Bousquet, R. Varraso (et al.) // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(8). – Режим доступа: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:5891629>. (Дата обращения: 15.07.2025).

- 34.Church M.K. Allergy, histamine and antihistamines / M.K. Church // *Handb Exp Pharmacol.* – 2017. – Vol. 241. – P. 321–331.
- 35.Church M.K. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy / M.K. Church // *Allergy ClinImmunol Int.* – 2004. – Vol. 16. – P. 112–116.
- 36.Ciprandi G. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Vizzaccaro, M.A.Tosca // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – Jun., vol. 34(6). – P. 958–964.
- 37.Clinical remission of asthma and allergic rhinitis—in a longitudinal population study / Heldin J, Malinovschi A, Johannessen A, Alving K, Holm M, Franklin KA (et al.) // *J Asthma Allergy.* – 2022. – Vol. 15. – 2013. – Vol. 29(11). – P. 1569–1578.
- 38.Compalati E. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis / E. Compalati, G.W. Canonica // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – Vol. 29(11). P. 1539–1551.
- 39.Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis / P. Phichayut, P. Koompawichit, S. Nochaiwong (et al.) // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Feb., vol. 9(2). – P. 956-970.
- 40.Comparative pharmacology of the H1 antihistamines / del Cuvillo A., Mullol J., Bartra J. // *J. Investig Allergol Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 16. – Suppl. 1. – P. 3–12.
- 41.Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis / W.W. Carr, P. Ratner, U. Munzel // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol. 33. c P. 450–458.
- 42.Comparison of rhinitis treatments using MASK-air(R) data and considering the minimal important difference / B. Sousa-Pinto, H.J. Schunemann, A. Sa-Sousa (et al.) // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77(10). – P. 3002–3014.

43. Concomitant corticosteroid nasal spray plus antihistamine (oral or local spray) for the symptomatic management of allergic rhinitis / S. Feng, Y. Fan, Z. Liang (et al.) // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016. – Nov., vol. 273(11). – P. 3477–3486.
44. Cost-effectiveness analysis of grass pollen specific immunotherapy in children with allergic rhinitis compared to the standard of care symptomatic treatment in Portugal / I. Paciência, F. Castro Mendes, J. Cavaleiro (et al.) // *Rufo Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2023. – Sep., vol. 55(5). – P. 212–228.
45. Cost-effectiveness of allergic rhinitis treatment: An exploratory study / J. Titulaer, H. Arefian, M. Hartmann (et al.) // *SAGE Open Medicine* . – 2018. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6100121/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
46. Cruz Á.A. Rhinitis Phenotypes Based on Multimorbidities / Á.A. Cruz, J. Bousquet // *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Jun., vol. 12(6). – P. 1487–1489.
47. 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 / M.N. Fein, D.A. Fischer, A.W. O'Keefe (et al.) // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2019. – Oct., 1, vol. 15, № 61. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6771107/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
48. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study / J. Bousquet, P. Devillier, J.M. Anto (et al.); MACVIA working group // *Allergy*. – 2018. – Aug., vol. 73(8). – P. 1622–1631.
49. Development of sensitization to multiple allergen molecules from preschool to school age is related to asthma / A. Filiou, I. Holmdahl, A. Asarnoj (et al.) // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2022. – Vol. 183(6). – P. 628–639.
50. Diagnosis and treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis in specialized current clinical practice in Spain / A. Valero, T. Chivato, J.L. Justicia (et al.) // *Allergy Asthma Proc.* – 2011. – Vol. 32, N 5. – P. 384–389.
51. Digitally-enabled, patient-centred care in rhinitis and asthma multimorbidity: The ARIA-MASK-air® approach / J. Bousquet, J.M. Anto, B. Sousa-Pinto (et al.)

//Clin Transl Allergy. – 2023 – Jan., vol. 13(1). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9823305/>. (Дата обращения: 10.08.2025).

52. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease / N. Zhang, T. Van Zele, C. Perez-Novo (et al.) // J Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 122(5). – P. 961–968.
53. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese / P.P. Cao, H.B. Li, B.F. Wang (et al.) // J. Allergy Clin Immunol. – 2009. – Vol. 124(3). – P. 478–484.
54. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania / X. Wang, N. Zhang, M. Bo (et al.) // J Allergy Clin Immunol. – 2016. – Vol. 138(5). – P. 1344–1353.
55. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide / M. Alvaro-Lozano, C.A. Akdis, M. Akdis (et al.) // Pediatr Allergy Immunol. – 2020 – May, 31. – Suppl 25 (Suppl 25). P. 1–101.
56. Efficacy and Safety of Bilastine in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis / A. S. Randhawa, N. M. Noor, M.K. Daud (et al.) // Front Pharmacol. – 2022. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.731201/full>. (Дата обращения: 15.07.2025).
57. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / D. Hong, J. Weng, M. Ye, Y. Liu, J. // Braz Otorhinolaryngol. – 2023. – Jul-Aug., vol. 89(4). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10250918/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
58. Eifan A.O. Pathogenesis of rhinitis / A.O. Eifan, S.R. Durham // Clin Exp Allergy. – 2016. – Sep., vol. 46(9). – P. 1139–1151.
59. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase

- III study / K. Okubo, M. Gotoh, M. Asako (et al.) // *Allergol Int.* – 2017. – Jan., vol. 66(1). – P. 97–105.
60. Electronic clinical decision support system for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS / A.L. Courbis, R.B. Murray, S. Arnavielhe // *Clin Exp Allergy.* – 2018. – Vol. 48(12). – P. 1640–1653.
61. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches / A. Kato, A.T. Peters, W.W. Stevens // *Allergy.* – 2022. – Mar., vol. 77(3). – P. 812–826.
62. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Licari, P. Magri, A. De Silvestri // *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Aug., vol. 11(8). – P. 2547–2556.
63. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study / C. Colás, M. Brosa, E. Antón; Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* – 2017. – Jun., vol. 72(6). – P. 959–966.
64. EUFOREA meeting on defining disease states in allergic rhinitis: towards a unified language in AR / G.K. Scadding, D.M. Conti, S. Scheire (et al.) // *Front Allergy.* – 2025. – Feb. 3, vol. 5. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/allergy/articles/10.3389/falgy.2024.1531788/full>. (Дата обращения: 10.07.2025).
65. Genetic aspects of allergic rhinitis / I. Davila, J. Mullol, M. Ferrer (et al.) // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19(Suppl. S1). – P. 25–31.
66. Gerth van Wijk R. Heterogeneity in allergic rhinitis: Explained by inducible mechanistic traits? / R. Gerth van Wijk, H.H. Smits // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Aug., vol. 148(2). – P. 358–360.
67. Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper / M.K. Church, M. Maurer, F.E. Simons // *Allergy.* – 2010. – Apr., vol. 65(4). – P. 459–466.
68. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis (Электронный ресурс) / C. Akdis, P.W. Hellings, I. Agache (et al.) // *European Academy of Allergy and*

- Clinical Immunology, 2015. – 422 p. – URL: https://www.allergique.org/IMG/Global_Atlas_of_Allergic_ENT.pdf.
69. Global expert views on the diagnosis, classification and pharmacotherapy of allergic rhinitis in clinical practice using a modified Delphi panel technique / D.E. Larenas-Linnemann, J.L. Mayorga-Butrón, J. Maza-Solano (et al.) // World Allergy Organ J. – 2023. – Jul. 17. – Vol. 16(7). – URL: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(23\)00060-1/pdf](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(23)00060-1/pdf). (Дата обращения: 01.08.2025).
70. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three / N. Aït-Khaled, N. Pearce, H. R. Anderson (et al.); ISAAC Phase Three Study Group // Allergy. – 2009. – Jan, 64 (1). – P. 123–148.
71. Golightly L.K. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders / L.K. Golightly, L.S. Greos // Drugs. – 2005. – Vol. 65. – P. 341–384.
72. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables/ G. Guyatt, A.D. Oxman, E.A. Akl (et al.) // J. Clin. Epidemiol. – 2011. – Vol. 64. – № 4. – P. 383–394.
73. Greiner A.N. Allergic rhinitis / A.N. Greiner, P.W. Hellings, G. Rotiroti, G.K. Scadding // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 2112–2122.
74. Ha J. Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population 2008-2017 / J. Ha, S.W. Lee, D.K. Yon // Clin Exp Pediatr. – 2020. – Jul., vol. 63(7). – P. 278–283.
75. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses / A. B. Mandola, A. Nozawa, T. Eiwegger // LymphoSign Journal. – 2019. – URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:149964411>. (Дата обращения: 15.07.2025).
76. Horak F. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to

- aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber/ F. Horak, P. Ziegelmayer, R. Ziegelmayer, P. Lemell // *InflammRes.* – 2010. – Vol. 59(5). – P. 391–398.
- 77.Huang B. Epigenetics: The language of the cell? / B. Huang, C. Jiang, R. Zhang // *Epigenomics.* – 2014. – Vol. 6. – P. 73–88.
- 78.Identification of DNA methylation module in seasonal allergic rhinitis / Z. Gao, M. Huang, Z. Qu (et al.) // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 117.– P. 163–166.
- 79.Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: A global phenomenon / R. Tan, B. Cvetkovski, V. Kritikos (et al.) // *Asthma Res Pract.* – 2017. – Vol. 3. – P. 8.
- 80.Impact of Allergic Rhinitis Control on Work Productivity and Costs: A Real-World Data MASK-air® Study / R.J. Vieira, L.F. Azevedo, A.M. Pereira (et al.) // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – 12(11). – P. 3107–3115.
- 81.Impact of Allergic Rhinitis on Academic Performance in Adolescents and Adults: a Bayesian Analysis of MASK-air Real-world Direct Patient Data / R.J. Vieira, A.M. Pereira, N.G. Papadopoulos // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 34(6). – P. 409–411.
- 82.Impairment of EQ-5D-5L Domains According to Allergic Rhinitis and Asthma Control: A MASK-air Real-World Study / B. Sousa-Pinto, G. Louis, J. Rodrigues (et al.) // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11(12). – P. 3742–3751.
- 83.International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants impact of air pollution on patients with AR: current knowledge and future strategies/ R. Naclerio, I.J. Ansotegue, J. Bousquet (et al.) // *World Allergy Organ. J.* – 2020. – Vol. 13. – № 3. – URL: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30009-0/pdf](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30009-0/pdf). (Дата обращения: 12.08.2025).
- 84.Intranasal antihistamines and corticosteroids in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / B. Sousa-Pinto, R.J. Vieira, J. Brozek (et al.) // *J Allergy Clin Immunol.* – 2024/ – Vol. 154(2). – P. 340–354.

85. ISAAC phase III study group. Worldwidedtime trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / B. Bjorksten, T. Clayton, P. Ellwood (et al.) // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 110–124.
86. Kaliner M.A. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis / M.A. Kaliner, W.E. Berger, P.H. Ratner, C.J. Siegel // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 6–11.
87. Kalpaklioglu A.F. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis / A.F. Kalpaklioglu, A.B. Kavut // *Am J Rhinol Allergy.* – 2010. – Vol. 24. – P. 29–33.
88. Keam S.J. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders / S.J. Keam, G.L. // *Plosker Drugs.* – 2007. – Vol. 67(3). – P. 457–474.
89. Kurowski M. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation / M. Kurowski, P. Kuna, P. Górski // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 280–288.
90. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis / M. Miligkos, R.R. Bannuru, H. Alkofide (et al.) // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 163(10). – P. 756–767.
91. Lieberman P. The basics of histamine biology / P. Lieberman // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 106(2 suppl). – P. 2–5.
92. Linton S. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions / S. Linton, L. Hossenbaccus, A. K. Ellis // *Annals of allergy, asthma and immunology.* – 2023. – Vol. 131(4). – P. 412–420.
93. Liu J. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Liu, X. Zhang, Y. Zhao, Y. Wang // *PLoS One.* – 2020. – Feb. 13, vol. 15(2). – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228533>. (Дата обращения: 20.08.2025).

94. Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: a cross-sectional analysis within a population-based birth cohort / S. Fontanella, C. Frainay, C.S. Murray (et al.) // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15(11). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6233916/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
95. Mahdy A.M. Histamine and antihistamines / A.M. Mahdy, N.R. Webster // *Anaesth Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 15. – P. 5.
96. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation / C. Oschatz, C. Maas, B. Lecher (et al.) // *Vivo Immun.* – 2011. – Vol. 34. – P. 258–268.
97. Medical pharmacology & therapeutics / D. Waller, A.P. Sampson, A. Hitchings (et al.). – 6th edition. – London (NY): Elsevier, 2022. – 755 p.
98. Meta-analysis and cost-effectiveness analysis of intranasal corticosteroid treatment in allergic rhinitis with ocular symptoms / C. Yan, P. Phinyo, B. Mahakkanukrauh (et al.) // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 41(4). – P. 263–272.
99. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization / K. Bonnelykke, M.C. Matheson, T.H. Pers // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45. – P. 902–906.
100. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: the MASK study / A. Bedard, X. Basagana, J.M. Anto (et al.) // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 144(1). – P. 135–143.
101. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy / D. Barber, A. Diaz-Perales, M.M. Escribese (et al.) // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76 (12). – P. 3642–3658.
102. Multi-omics in Allergic Rhinitis: Mechanism Dissection and Precision Medicine / Y. Hao, Y. Yang, H. Zhao (et al.) // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2025. – Feb., 18. – Vol. 68(1). – P. 19.
103. Nae A. Allergic rhinitis facts from an Irish pediatric population / A. Nae, C.B. Heffernan, M. Colreavy // *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2023. – Jun. 19. – Vol. 9(4). – P. 333–339.

104. Nakajima R. Association Between Inappropriate Use of Over-The-Counter Drugs for Allergic Rhinitis and Side Effects on the Central Nervous system-a Cross-Sectional Survey / R. Nakajima, N. Morita, F. Watanabe, Y. Kosuge // Patient Prefer Adherence. – 2022. – Nov. 17, vol. 16. – P. 3111–3118.
105. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / K.E. Hermelingmeier, R.K. Weber, M. Hellmich (et al.) // Am J Rhinol Allergy. – 2012. – Vol. 26. – P. 119–125.
106. Natural course of pollen-induced allergic rhinitis from childhood to adulthood: A 20-year follow up / M. Lindqvist, K.B. Leth-Møller, A. Linneberg // Allergy. – 2024. – Apr., vol. 79(4). – P. 884–893.
107. 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. Bousquet, H.J. Schünemann, A. Togias (et al.); Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group // J. Allergy Clin Immunol. – 2020. – Jan., vol. 145(1). – P.70–80.
108. New progress in pediatric allergic rhinitis / M. Cheng, Q. Dai, Z. Liu (et al.) // Front Immunol. – 2024. – Sep., 16. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11439695/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
109. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: a systematic review/ M. Miligkos, M. Dakoutrou, E. Statha(et al.) // Pediatr Allergy Immunol. – 2021. Vol. 32(7). – P. 1533–1558.
110. Non-rheumatic chronic comorbidities in children with juvenile idiopathic arthritis / F. Haşlak, V. Guliyeva, B. Hotaman // Turk Arch Pediatr. – 2023. – Vol. 58. – P. 212–219.
111. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis / P. Chervinsky, T. Casale, R. Townley (et al.) // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2003/ – Vol. 91(2). – P. 160–167.

112. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / S. Tsabouri, G. Ntritsos, F. Koskeridis (et al.) // *Rhinology*. – 2021. – Vol. 59(6). – P. 501–510.
113. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach - ARIA-EAACI Task Force Report / J. Bousquet, M.H. Shamji, J.M. Anto (et al.) // *Allergy*. – 2023. – Jul., vol. 78(7). P.1758–1776.
114. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L.M. Borrego (et al.) // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – № 9. – P. 1102–1116.
115. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action / R. Pawankar // *World Allergy Organ J.* – 2014. – May 19, vol. 7(1). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4045871/>. (Дата обращения: 20.08.2025).
116. Pawankar R. Mast Cells in Allergic Disease/ R. Pawankar // *Chem Immunol Allergy*. – 2005. – Vol. 87. – P. 111–129.
117. Pharmacotherapy of Itch—Antihistamines and Histamine Receptors as G Protein-Coupled Receptors / T. Fukasawa, A. Yoshizaki-Ogawa, A. Enomoto (et al.) // *Int J Mol Sci.* – 2022/ – Jun. 1. – Vol. 23(12). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9223628/>. (Дата обращения: 30.08.2025).
118. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report / N.G. Papadopoulos, J.A. Bernstein, P. Demoly (et al.) // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – № 5. – P. 474–494.
119. Physicians' prescribing behaviour and clinical practice patterns for allergic rhinitis management in Italy / G. Passalacqua, A. Musarra, G. Senna (et al.) // *Clin Mol Allergy*. – 2020. – Vol. 18. – P. 20.
120. Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications / R.M. Muñoz-Cano, R. Casas-Saucedo, A. Valero Santiago // *J Clin Med.* – 2019. – Aug. 29. – Vol. 8(9). – URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6780525/>. (Дата обращения: 12.08.2025).

121. Power R.A. Microbial genome-wide association studies: Lessons from human GWAS / R.A. Power, J. Parkhill, T. de Oliveira // Nat. Rev. Genet. – 2017. – Vol. 18. – P. 41–50.
122. Prenner B.M. Efficacy and tolerability of loratadine versus fexofenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a double-blind comparison with crossover treatment of nonresponders / B.M. Prenner, D. Capano, A.G. Harris // Clin Ther. – 2000. – Jun., vol. 22(6). – P. 760–769.
123. Prescription rate and treatment patterns for allergic rhinitis from 2010 to 2018 in South Korea: a retrospective study / J. Son, E.S. Kim (et al.) // Clin Mol Allergy. – 2021. – Vol. 19(1). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8504056/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
124. Prevalence of allergic rhinitis and associated risk factors in 6 to 12 years schoolchildren from Wuhan in Central China: A cross-sectional study / H. Tong, L. Gao, Y. Deng (et al.)// Am J Rhinol Allergy. – 2020. – Vol. 34. – P. 632–41.
125. Ratner P.H. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group / P.H. Ratner, J.C. Lim, G.C. Georges // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Jun., vol. 105(6 Pt 1). – P. 1101–1107.
126. Recent prevalence of allergic rhinitis caused by house dust mites among the pediatric population in Fukui, Japan / Y. Imoto, M. Sakashita, T. Tokunaga (et al.) // World Allergy Organ J. – 2024. – Jul., 17, vol. 17(7). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11305319/>. (Дата обращения: 18.07.2025).
127. Recent Advances in Allergic Rhinitis: A Narrative Review / M. Tidke, P.T. Borghare, P. Pardhekar (et al.)// Cureus. – 2024. – Vol. 16(9). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11450520/>. (Дата обращения: 10.08.2025).

128. Recent Studies and Prospects of Biologics in Allergic Rhinitis Treatment / X. Cheng, Y. Zhou, Y. Hao (et al.) // *Int J Mol Sci.* – 2025. – May 9. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12111765>. – (Дата обращения: 10.08.2025)
129. Ren F. Association between allergic rhinitis, nasal polyps, chronic sinusitis and chronic respiratory diseases: a mendelian randomization study / F. Ren, L. Zhang, D. Zhao, J. Zhang // *BMC Pulm Med.* – 2025. – Mar. 11, vol. 25(1). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11899691/>. (Дата обращения: 20.08.2025).
130. Resumen ejecutivo de ARIA 2019: Vías integradas de atención para la rinitis alérgica en Argentina, España y México (Executive Summary of ARIA 2019: Integrated care pathways for allergic rhinitis in Argentina, Spain and Mexico) / J.C. Ivancevich, V. Cardona, D. Larenas-Linnemann (et al.) // *Rev Alerg Mex.* – 2019. – Oct-Dec., vol. 66(4). – P. 409–425.
131. Rhinitis Control and Medication Use in a Real-World Sample of Patients With Persistent Rhinitis or Rhinosinusitis: A Community Pharmacy Study / S. Scheire, S. Germonpré, E. Mehuys (et al.) // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Jul., vol.12(7). – P. 1865–1876.
132. Rhinitis phenotypes and multimorbidities in the general population Constances cohort / M. Savoure, J. Bousquet, B. Leynaert (et al.) // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 61(2). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9909208/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
133. Ridolo E. Mechanisms of allergic diseases in Otorhinolaryngology / E. Ridolo, I. Martignago, S. Masieri // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2018. – Jan-Feb., vol. 32(1 Suppl. 1). – P. 9–12.
134. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study / E.M. Guadaño, J. Serra-Batlles, J. Meseguer (et al.)// *Allergy.* – 2004. – Jul., vol. 59(7). – P. 766–771.

135. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety / R. Maiti, J. Rahman, J. Jaida (et al.) // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2010. – Aug., vol. 136(8). – P. 796–800.
136. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / P. Potter, J.F. Maspero, J. Vermeulen (et al.) // Pediatr Allergy Immunol. – 2013. – Mar., vol. 24(2). – P. 144–150.
137. Schuler Iv C.F. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents / C.F. Schuler Iv, J.M. Montejo // Immunol Allergy Clin North Am. – 2021. – Vol. 41(4). – P. 613–625.
138. Sedative effects of levocetirizine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies / K. Snidvongs, K. Seresirikachorn (et al.) // Drugs. – 2017. – Vol. 77(2). – P. 175–186.
139. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis / D.P. Skoner // J Allergy Clin Immunol. – 2001. – Vol.108(1 Suppl). – P. 2–8.
140. Sousa-Pinto B. Contribution of MASK-air® as an mHealth Tool for Digitally Enabled Person-Centered Care in Rhinitis and Asthma / B. Sousa-Pinto, J.A. Fonseca, J. Bousquet // J Investig Allergol Clin Immunol . –2024. – Vol. 34(3). – P. 148–156.
141. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials / E. Compalati, R. Baena-Cagnani, M. Penagos // Int Arch Allergy Immunol. – 2011. – Vol.156(1). – P. 1–15.
142. The ARIA approach of value-added medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis / J. Bousquet, M. Toumi, B. Sousa-Pinto (et al.) // J. Allergy Clin Immunol Pract. – 2022. – Vol.10(11). P. 2878–2888.
143. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review / M.S. Blaiss, E. Hammerby, S. Robinson (et al.) // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2018 – Jul., vol. 121(1). – P. 43–52.

144. The indirect costs of allergic diseases / J. Strózek, B.K. Samoliński (et al.) // Int J Occup Med Environ Health. – 2019. – Vol. 32(3). – P. 281–290.
145. The financial and emotional impact of atopic dermatitis on children and their families / M.G. Filanovsky, S. Pootongkam, J.E. Tamburro (et al.) // J. Pediatr. – 2016. – Vol. 169. – P. 284–290.
146. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: the EGEA study / E. Burte, J. Bousquet, V. Siroux (et al.) // Clin Exp Allergy. – 2017. – Vol. 47(4). – P. 520-529.
147. Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma in Primary Care: Dispensations Do Not Align with Prescriptions / M. Belhassen, M. Bérard, G. Devouassoux (et al.) // J Asthma Allergy. – 2022. – Nov, Vol. 25, № 15. – P. 1721–1729.
148. Two meta-analyses of the association between atopic diseases and core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder / Y. Chuang, C. Wang, W. Huang (et al.) // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12. – P. 3377.
149. Underdiagnosed and Undertreated Allergic Rhinitis in Urban School-Aged Children with Asthma / C.A. Esteban, R.B. Klein, S.J. Kopel (et al.) // Pediatric allergy, immunology, and pulmonology. – 2014. – Vol. 27. – P. 75–81.
150. Usage patterns of oral H1-antihistamines in 10 European countries: A study using MASK-air® and Google Trends real-world data/ R.J. Vieira, B. Sousa-Pinto, J.M. Anto (et al.) // World Allergy Organ J. – 2022. – Vol. 15(7). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9240373/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
151. Van Beijsterveldt C.E. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins / C.E. Van Beijsterveldt, D.I. Boomsma // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 516–521.
152. Vandenberghe-Dürr S. Antihistaminiques : une histoire sans fin (Antihistamines : An ongoing narrative)/ S. Vandenberghe-Dürr, T. Harr, F. Vandenberghe // Rev Med Suisse. – 2024. – Vol. 20(868). – P. 711–719.

153. Vandenplas O. Rhinitis and its impact on work. / O. Vandenplas, V. D'Alpaos, P. Van Brussel // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 8(2). – P. 145–149.
154. Wallace D.V. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines / D.V. Wallace, M.S. Dykewicz // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 286–294.
155. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: a review of definitions and temporal evolution / M. Savouré, J. Bousquet, J.J.K. Jaakkola (et al.) // *Clin Transl Allergy.* – 2022. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8967272/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
156. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 733–743.
157. Young Adults and Allergic Rhinitis: A Population Often Overlooked but in Need of Targeted Help / G. Jones, R. House, S. Bosnic-Anticevich (et al.) // *Allergies.* – 2024. – Vol. 4. – P. 145–161.
158. Yáñez A. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis / A. Yáñez, G.J. Rodrigo // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89(5). – P. 479–484.
159. Zhang T. Mast cell stabilizers / T. Zhang, D.F. Finn, J.W. Barlow, J.J. Walsh // *Eur. J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 778. – P. 158–168.
160. Zhang W. Associations between sensitisation to allergens and allergic diseases: a hospital-based case-control study in China / W. Zhang, B. Xie, M. Liu, Y. Wang // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12(2). – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8808394/>. (Дата обращения: 10.08.2025).
161. Zhang Y. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis / Y. Zhang, F. Lan, L. Zhang // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77(11). – P. 3309–3319.

162. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
163. Асманов, А.И. Современные подходы к комплексному лечению аллергических ринитов у детей / А.И. Асманов, М.Р. Богомильский, М.М. Полунин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 2 – С. 85–93.
164. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование/ Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. – № (1). – С. 34–41.
165. Буйнова, С.Н. Сравнительная оценка распространенности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в городах Иркутске и Улан-Удэ / С.Н. Буйнова, О.В. Дампилова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 135–137.
166. Булгакова, В.А. Аллергический ринит в педиатрической практике / В.А. Булгакова // Педиатрия. – 2017. – № 96(2). – С. 106–113.
167. Вишнева, Е. А. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Л.Р. Селимзянова, А.А. Алексеева // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13(2). – №. 149–157.
168. Геппе, Н.А. Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике / Н. А. Геппе, И. В. Озерская, А. Р. Денисова, Е. В. Фролова. // Педиатрия. – 2015. – № 13(114). – С. 31–34.
169. Геппе, Н.А. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции: что нового? / Н.А. Геппе. А.В. Милешкина, С.Н. Чебышева, М.Д. Великорецкая // Доктор.Ру. – 2021. – № 20(3). – С. 6–10.
170. Глушко, Е.В. Факторы риска развития аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных по экологической ситуации регионах Ставропольского края. / Е.В. Глушко, Л.Т. Садовнича // Аллергология и иммунология. – 2009. – № 2(10). – С. 200.

171. Григорьева, В.В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае / В.В. Григорьева, Р.А. Ханферян, Т.В. Сундатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3(4). – С. 23–27.
172. Гущин, И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса / И.С. Гущин // Иммунология. – 2020. – № 41(6). – С. 557–580.
173. Дубина Д. Ш. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых при аллергических заболеваниях у детей: дисс... д-ра медицинских наук: 14.00.25 / Дубина Диляра Шагидуллаевна. – Волгоград, 2006. – 270 с.
174. Камалтынова, Е.М. Распространенность симптомов ринита и особенности сенсibilизации у детей Томска и Томской области / Е.М. Камалтынова, Е.Г. Белоногова, И.А. Деев, Л.М. Огородова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1(48). – С. 38–42.
175. Карпова, Е.П. Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у больных / Е.П. Карпова Д. А. Тулупов // Вестник оториноларингологии. — 2013. — № 5. – С. 73–76.
176. Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных терапевтических подходов: аналитический обзор / Д.С. Тюфилин, И.А. Деев, О.С. Кобыкова (и др.) // Вестник РАМН. – 2020. – № 75(2). – С. 106–114.
177. Клинические рекомендации (Аллергический ринит) / ред. совет: Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. (и др.) – Москва, 2020. – URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf. (Дата обращения: 10.08.2025).
178. Клинические рекомендации – Аллергический ринит – 2024-2025-2026 (утверждены 11.07.2024) / Минздрав РФ. – URL: http://disuria.ru/_ld/14/1435_kr24J30MZ.pdf. (Дата обращения: 20.08.2025).

179. Клыкова, Т.В. Раннее выявление аллергических заболеваний среди школьников города Казани / Т.В. Клыкова, Р.С. Фассахов, И.Д. Решетникова // Практическая медицина. – 2010. – № 2(41). – С. 149–151.
180. Козулина, И.Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных / И.Е. Козулина, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 3–10.
181. Леонова, М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений / М.В. Леонова // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 26–32.
182. Манжос, М.В. Распространенность и этиологическая характеристика аллергического ринита в Пензенской области / М.В. Манжос, Т.М. Желтикова // Казанский медицинский журнал. – 2008. – №5(89). – С. 627–630.
183. Ненашева, Н.М. Первая линия терапии аллергических заболеваний: как выбрать правильный препарат / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 37. – С. 6–13.
184. Ненашева, Н.М. Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента: от фармакокинетики до профилирования / Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, М.Ю. Передельская, К.А. Акмалова // Российский аллергологический журнал. – 2023. – Т. 20, №2. – С. 218–228.
185. Никифорова, Г.Н. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов / Г.Н. Никифорова, Т.Г. Федоскова, В.М. Свистушкин // РМЖ. – 2018. – № 8(I). – С. 46–52.
186. Новик, Г.А. Практический подход к лечению аллергических заболеваний / Г.А. новик, О.Б. Тамразова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2023. – № 3. – С. 5–15.
187. Носуля, Е.В. Коморбидность аллергического ринита - актуальность антигистаминной терапии в повседневной практике / Е.В. Носуля, И.А. Ким, Ю.В. Лучшева, Н.Г. Изотова // Профилактическая медицина. – 2019. – № 22(4). – С. 124–128.

188. Оценка качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом / Н.Е. Тарасова, А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник (и др.) // Аллергология и Иммунология в Педиатрии. – 202. – № 4 – С. 40–49.
189. Полевщиков, А.В. Фактор активации тромбоцитов в развитии аллергического воспаления: значение рупатадина / А.В. Полевщиков // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 24. – С. 1777–1779.
190. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих в Центральном федеральном округе (метаанализ) / П.В. Бережанский, Н.С. Татаурщикова, И.М. Мельникова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (48). – С. 8–17.
191. Ревякина, В.А. От аллергического ринита до бронхиальной астмы / В.А. Ревякина // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 1. – С. 85–89.
192. Свистушкин, В. М. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, П. С. Артамонова, Е. А. Шевчик // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 101–106.
193. Смирнов, Д.С. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой / Д.С. Смирнов, О.М. Курбачева // Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 92–98.
194. Слизова Т.А. Фармакоэкономическая оптимизация терапии сезонного аллергического ринита у детей: дисс.. канд. медицинских наук: 14.00.25 / Слизова Татьяна Адександровна. – Волгоград, 2003. – 151 с.
195. Современный алгоритм диагностики и превентивной терапии аллергического ринита у детей / П.В. Бережанский, А.Б. Малахов, Н.А. Геппе (и др.) // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 6(3). – С. 276–282.
196. Стрыгин, К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии / К.Н. Стрыкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – № 118(42). – С. 73–82.

197. Супрастин (хлоропирамин) вызывает проаритмическое ухудшение проведения возбуждения, деполяризацию и потенцирует адренергический автоматизм в миокарде легочных вен / Ю.В. Егоров, Т.С. Филатова, А.А. Абрамов и др. // Бюлл. эксп. биол. медиц. – 2024. – № 176. – С. 761–766.
198. Умаров, У. Оценка состояния диагностики и лечения аллергического ринита / У. Умаров // Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2024. – Т. 3, вып. 6. – С. 79–84.
199. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения аллергического ринита у детей: результаты многоцентрового ретроспективного исследования / В. И. Петров, И. В. Смоленов, Р. С. Фассахов (и др.) // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – Т. 12, № 2. – С. 54–58.
200. Фармакоэпидемиология пыльцевого аллергического ринита / Н.Г. Астафьева, И.А. Перфилова, Е.Н. Удовиченко и др. // Бюллетень медицинских Интренет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 10. – С. 813–815. – URL: <https://medconfer.com/files/archive/2012-10/2012-10-213-A-1700.pdf>. (Дата обращения: 10.08.2025).
201. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит / (Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева и др.) // РАЖ. – 2022. – № 19(1). – С. 100–141.
202. Федотова Н.В. Фармакоэкономические аспекты применения хлоропирамина, лоратадина и цетиризина при сезонном аллергическом рините у детей: дисс... канд. медицинских наук: 14.00.25 / Федотова Наталья Викторовна. – Волгоград, 2004. – 158 с.
203. Шахова, Н. В. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами / Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов, В.В. Гордеев, Т.С. Ардатова // Доктор.Ру. Педиатрия. – 2015. – № 13 (114). – С. 35–38.

204. Эпидемиология аллергического ринита, бронхиальной астмы в детской популяции / И.М. Гайдук, Д.С. Коростовцев, Н.Л. Шапорова (и др.) // Российская оториноларингология. – 2012. – № 5. – С. 37–41.

Приложение 1

Таблица 3.4 – Режимы базисной и симптоматической фармакотерапии АР у детей

	Режим	Моно	АГП-1п	АГП-2п	АГП-2п местные	ИнГКС	АЛТ П	Кромоны	Деконгестанты		Соответствие КР (Да/Нет)
АГП-1п	1	+								4/280 (1,4%)	Нет
	2			+						1/280 (0,4%)	Нет
	3					+				9/280 (3,2%)	Нет
	4							+		3/280 (1,1%)	Нет
АГП-2п	5	+								9/280 (3,2%)	Да
	6		+			+				3/280 (1,1%)	Нет
	7		+					+		1/280 (0,4%)	Нет
	8		+			+	+			1/280 (0,4%)	Нет

Продолжение таблицы 3.4

	Режим	Моно	АГП-1п	АГП-2п	АГП-2п местные	ИнГКС	АЛТП	Кромоны	Деконгестанты	n (%)	Соответствие КР (Да/Нет)
	9		+			+			+	7/280 (2,5%)	Нет
	10		+				+		+	1/280 (0,4%)	Нет
	11							+		5/280 (1,8%)	Нет
	12							+	+	1/280 (0,4%)	Нет
	13						+		+	1/280 (0,4%)	Нет
	14						+			1/280 (0,4%)	Нет
	15								+	9/280 (3,2%)	Да
АГП-2п местные	16					+				4/280 (1,4%)	Да
	17					+			+	9/280 (3,2%)	Да

Продолжение таблицы 3.4

	Режим	Моно	АГП-1п	АГП-2п	АГП-2п местные	ИнГКС	АЛТП	Кромоны	Деконгестанты	n (%)	Соответствие КР (Да/Нет)
ИнГКС	18	+								6/280 (2,1%)	Да
	19		+					+		1/280 (0,4%)	Нет
	20		+						+	3/280 (1,1%)	Нет
	21			+						50/280 (17,9%)	Да
	22			+			+			25/280 (8,9%)	Да
	23			+			+		+	25/280 (8,9%)	Да
	24			+					+	58/280 (20,7%)	Да
	25								+	4/280 (1,4%)	Да
	26			+				+		2/280 (0,7%)	Нет

Окончание таблицы 3.4

	Режим	Моно	АГП-1п	АГП-2п	АГП-2п местные	ИнГКС	АЛТП	Кромоны	Деконгестанты	n (%)	Соответствие КР (Да/Нет)
	27			+	+					18/280 (6,4%)	Да
	28			+	+		+			3/280 (1,1%)	Да
	29			+	+		+		+	7/280 (2,5%)	Да
	30			+	+				+	5/280 (1,8%)	Да
	31		+		+					2/280 (0,7%)	Нет
	32		+		+				+	1/280 (0,4%)	Нет
АЛТП	33	+								1/280 (0,4%)	Да

Таблица 4.2 – Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в группах лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	3,1 [2,6-3,75]	3,6 [3-4,25]	4,2 [3,3-4,55]	4,8 [3,75-7,05]*	7 [4,2-7,75]*	7 [4,6-7,75]*
Группа 2, n=32	3,25 [2,3-4,1]	3,55 [2,58-4,33]	3,8 [3,45-4,5]*	4,7 [3,68-6,9]*	6 [4,02-7,6]*	6,05 [3,92-7,6]*
Группа 3, n=32	3,6 [3,22-4,1]	3,55 [3,38-4,1]	3,8 [3,27-4,2]	4,3 [3,58-5,38]	5 [3,38-6,05]*	5 [3,8-6,05]*

Примечание - (*) - $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

Таблица 4.3 – Динамика показателя ΔВАШ к исходному уровню в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	0,1 [-0,2-0,8]	0,8 [0,1-1,65]	2,3 [0,85-3,85]	3,4 [2,1-4,55]	3,4 [1,95-4,55]
Группа 2, n=32	0,2 [0,1-0,4]	0,85 [0,2-1,4]	2,3 [0,95-3,32]	2,7 [1,05-4,12]	2,75 [1,3-4,35]
Группа 3, n=32	0,05 [-0,2-0,2]*	0,15 [-0,3-0,7]**	0,8 [0,12-1,55]##	1,4 [0,05-2,65] [#]	1,6 [-0,05-2,73] [#]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

(**) – $p < 0,05$ по отношению к группе 1 и группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

(##) – $p < 0,05$ по отношению к группе 1 и группе 2 (F-критерий Фишера, критерий Тьюки)

([#]) – $p < 0,05$ по отношению к группе 1 (критерий Краскела–Уоллиса)

Таблица 4.4 – Динамика оценки назальных симптомов (r-TNSS) в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	3 [3-4]	4 [3-4,5]	4 [4-5]*	6 [5-7,5]*	7 [5-8]*	7 [5-8]*
Группа 2, n=32	3,5 [2-4]	3,5 [3-4,25]	4 [3-5]*	5,5 [4-8]*	6 [4-8,25]*	6,5 [4-8,25]*
Группа 3, n=32	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [4-6]*	6 [4-7]*	6 [4-7]*

Примечание - (*) - $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

Таблица 4.5 – Динамика показателя Δr -TNSS к исходному уровню в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	0 [0-1]	1 [0,5-2,5]	3 [1-4]	4 [3-5]	4 [3-5]
Группа 2, n=32	0 [0-1]	1 [0,75-2]	2,5 [1-4,25]	3 [1,75-5]	3 [2-5,25]
Группа 3, n=32	0 [0-0]*	0 [0-1]**	2 [0-2,25]**	2 [0-4]	2 [0-4]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

(**) – $p < 0,05$ по отношению к группе 1 и группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.6 – Результаты анализа AUC ВАШ/r-TNSS (1–28 дней)

Анализ AUC ВАШ (1-28)					
Показатель	Категории	AUC ВАШ			p
		M ± SD/Me	95% ДИ	n	
Общая популяция	цетиризин	138,44 ± 34,33	125,85 – 151,03	31	0,064
	биластин	132,61 ± 34,98	119,99 – 145,22	32	
	рупатадин	119,48 ± 27,42	109,60 – 129,37	32	
Мономорбидный AP	цетиризин	140,94 ± 35,64	124,26 – 157,62	20	0,206
	биластин	128,79 ± 34,52	112,64 – 144,94	20	
	рупатадин	123,71 ± 24,07	113,04 – 134,38	22	
Мультиморбидный AP	цетиризин	146,95	99,90 – 155,78	11	0,084
	биластин	136,85	107,69 – 165,49	12	
	рупатадин	90,07	86,78 – 145,64	10	
	биластин	19,75	3,38 – 28,00	12	
	рупатадин	11,25	4,75 – 15,25	10	

Анализ AUC r-TNSS общая (1-28)					
Популяция	Категории	AUC r-TNSS			p
		M ± SD/Me	95% ДИ	n	
Общая популяция	цетиризин	157,11 ± 40,17	142,38 – 171,85	31	0,104
	биластин	150,05 ± 43,63	134,32 – 165,78	32	
	рупатадин	136,02 ± 34,68	123,51 – 148,52	32	
Мономорбидный AP	цетиризин	159,95 ± 41,68	140,44 – 179,46	20	0,228
	биластин	144,68 ± 42,01	125,01 – 164,34	20	
	рупатадин	140,05 ± 31,14	126,24 – 153,85	22	
Мультиморбидный AP	цетиризин	146,8	99,70 – 155,78	11	0,084
	биластин	136,82	107,65 – 165,49	12	
	рупатадин	89,95	86,76 – 145,61	10	

Анализ AUC r-TNSS (заложенность) (1-28)					
Показатель	Категории	AUC r-TNSS			p
		M ± SD/Me	95% ДИ	n	
Общая популяция	цетиризин	26,5	8,50 – 30,00	31	0,016* рупатадин – цетиризин = 0,013
	биластин	14,5	4,25 – 24,62	32	
	рупатадин	9,75	2,88 – 16,12	32	
Мономорбидный AP	цетиризин	26,05 ± 18,95	17,18 – 34,92	20	< 0,001* биластин – цетиризин = 0,012 рупатадин – цетиризин = 0,001
	биластин	13,50 ± 10,20	8,73 – 18,27	20	
	рупатадин	10,36 ± 9,10	6,33 – 14,40	22	
Мультиморбидный AP	цетиризин	16,5	5,75 – 26,00	11	0,626
	биластин	19,75	3,38 – 28,00	12	
	рупатадин	11,25	4,75 – 15,25	10	

Примечание – (*) – p<0,05 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.7 – Динамика оценки качества жизни (RQLQ(S)) в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	Исходно	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	1,69 [1,37-1,9]	2,37 [2,07-3,09]*	3,14 [2,2-4,23]*	4,18 [2,33-4,46]*	4,18 [2,35-4,46]*
Группа 2, n=32	1,66 [1,02-2,02]	2,05 [1,78-2,56]*	3,03 [2,09-4,15]*	3,95 [2,1-4,5]*	3,99 [1,96-4,5]*
Группа 3, n=32	1,8 [1,43-1,94]	2,14 [1,71-2,64]*	2,64 [1,8-3]*#	2,92 [1,8-3,23]*#	2,92 [1,88-3,25]*#

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

(#) - $p < 0,05$ по отношению к группе 1 и группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.8 – Динамика показателя $\Delta RQLQ(S)$ к исходному уровню в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1, n=31	0,96 [0,29-1,42]	1,58 [0,67-2,4]	2,24 [0,76-2,68]	2,24 [0,76 - 2,68]
Группа 2, n=32	0,52 [0,17-1,03]	1,75 [0,76-2,53]	2,18 [0,88-2,9]	2,38 [1,01-2,9]
Группа 3, n=32	0,56 [0,12-0,87]	0,86 [0,24-1,23]*	1,15 [0,47-1,54]*	1,19 [0,37-1,54]*

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к группе 1 и группе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.9 – Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	3,1 [2,95-4,1]	3,2 [2,35-4,05]	4,2 [3,45-4,3]	4,5 [3,65-6,75]	7,5 [4,2-8,05]*	7,5 [4,6-8,05]*
Подгруппа 2, n=12	4,05 [3,4-4,22]	4,05 [3,5-4,35]	4 [3,77-6,05]	5,05 [3,92-6,62]	6,05 [4-7,93]	6,05 [3,92-7,93]
Подгруппа 3, n=10	3,9 [3,32-4,28]	3,8 [3,5-4,07]	3,45 [3,15-3,72]	3,4 [3,02-4,45]	3,25 [3,1-6,68] [#]	3,15 [2,55-6,68] [#]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

(#) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.10 – Динамика показателя ΔВАШ к исходному уровню в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	-0,1 [-0,3-0,15]	0,5 [0-1,1]	1,6 [-0,35-3,35]	4 [1,75-4,85]	4 [-1,95-4,85]
Подгруппа 2, n=12	0,15 [-0,02-0,23]	0,75 [-0,2-1,98]	1,5 [-0,2-2,95]	2,5 [-0,1-3,9]	2,05 [-0,2-3,9]
Подгруппа 3, n=10	-0,15 [-0,2-0,05]	-0,3 [-0,7- -0,05]	-0,15 [-0,95-0,9]	0 [-0,9-1,98]	-0,25 [-1,33-1,98]*

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 (F-критерий Фишера, критерий Тьюки)

Таблица 4.11 – Динамика оценки назальных симптомов (r-TNSS) в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	3 [2,5-4]	3 [2,5-4,5]	5 [4-5]	5 [4,5-7]*	7 [5-9]*	7 [5-9]*
Подгруппа 2, n=12	4 [3,75-4]	4 [3,75-5]	4,5 [4-7]	5,5 [4-7,5]*	6,5 [4-9]	6,5 [4-9]
Подгруппа 3, n=10	4 [3,25-4]	4 [3,25-4]	4 [3-4]	4 [4-5]	4 [3-8,5]	4 [2,25-8,5]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

Таблица 4.12 – Динамика показателя Δr -TNSS к исходному уровню в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	0 [0-1]	1 [1-1,5]	2 [1-4,5]	5 [2,5-5]	5 [2-5]
Подгруппа 2, n=12	0 [0-1]	1 [0-3]	2 [0-3,5]	2,5 [0-5]	2,5 [0-5]
Подгруппа 3, n=10	0 [0-0]	0 [0-0,75]*	0 [0-2]	0,5 [-0,75-4,5]	0 [0,75-4,5]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 и подгруппе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.13 – Динамика оценки качества жизни (RQLQ(S)) в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	1,69 [1,59-1,9]	2,82 [2,14-3,02]	3,07 [2,2-3,71]*	3,97 [2,33-4,46]*	3,97 [2,35-4,46]*
Подгруппа 2, n=12	2,02 [1,9-2,06]	2,25 [2,06-4,03]	3,45 [2,21-4,35]*	4 [2,23-4,69]*	4 [2,15-4,69]*
Подгруппа 3, n=10	1,83 [1,61-1,96]	1,89 [1,55-2,25]	1,82 [1,56-2,64] [#]	1,95 [1,5-3,4]	1,95 [1,29-3,4]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по сравнению с исходом (критерий Фридмана)

([#]) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.14 – Динамика показателя $\Delta RQLQ(S)$ к исходному уровню в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) в ходе лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1, n=11	0,96 [0,27-1,28]	1,33 [0,45-1,96]	2,33 [0,62-2,53]	2,33 [0,65 - 2,53]
Подгруппа 2, n=12	0,22 [0,12-2,04]	1,52 [0,1-2,44]	2,16 [0,21-2,61]	2,16 [0,13-2,61]
Подгруппа 3, n=10	0,33 [-0,23-0,7]	0,3 [-0,13-0,85]*	0,56 [-0,2-1,35]	0,36 [-0,42-1,35]

Примечание - (*) - $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 (F-критерий Фишера, критерий Тьюки)

Таблица 4.15 – Динамика показателя ВАШ в подгруппах лечения (Me [Q1-Q3])

АГП	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА
	ВАШ исходно		ВАШ 3-й день		ВАШ 7-й день		ВАШ 14-й день		ВАШ 21-й день		ВАШ 28-й день	
Цетиризин	3,1[2,6- 3,5]	3,1[2,95 -4,1]	3,8[3,2- 4,33]	3,2[2,35 -4,05]	4,25[3,25 -4,97]	4,2[3,45- 4,3]	5,75[3,77 -7,03]	4,5[3,65- 6,75]	6,75[4,58 -7,12]	7,5[4,2- 8,05]	6,75[4,58 -7,12]	7,5[4,6- 8,05]
Биластин	2,6[2,0 8- 3,35]*	4,05[3,4 -4,22]	3[2,5- 3,95]	4,05[3,5 -4,35]	3,5[2,9- 4,28]	4[3,77- 6,05]	4,7[3,45- 6,9]	5,05[3,92 -6,62]	6[4,1- 7,28]	6,05[4- 7,93]	6,1[3,88- 7,28]	6,05[3,92 -7,93]
Рупатадин	3,5[3- 4] [#]	3,9[3,5- 4,07]	3,5[3,32 -4,28]	3,8[3,5- 4,07]	4[3,42- 4,28]	3,45[3,15 -3,72]	4,35[3,85 -5,97]	3,4[3,02- 4,45]	5,1[4,12- 6]	3,25[3,1 -6,68]	5,1[4,55- 6]	3,15[2,55 -6,68]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 с мультиморбидным АР (критерий Манна-Уитни)

(#) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 (F-критерий Фишера, критерий Тьюки)

Таблица 4.16 – Динамика показателя r-TNSS в подгруппах лечения (Me [Q1-Q3])

АГП	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА
	r-TNSS исходно		r-TNSS 3-й день		r-TNSS 7-й день		r-TNSS 14-й день		r-TNSS 21-й день		r-TNSS 28-й день	
Цетиризин	3[3-4]	3[2,5-4]	⁴ [3-4,25]	3[2,5-4,5]	4[4-6]	5[4-5]	6[5-8]	5[4,5-7]	⁷ [5,75-8]	7[5-9]	⁷ [5,75-8]	7[5-9]
Биластин	2[2-4]*	⁴ [3,75-4]*	3[2-4]	4[3,75-5]	⁴ [3-4,25]	4,5[4-7]	^{5,5} [3,75-8]	5,5[4-7,5]	6[4-8]	6,5[3-9]	^{6,5} [4-8]	6,5[4-9]
Рупатадин	4[3-4] [#]	4[3,25-4]	4[3-4]	4[3,25-4]	4[4-4]	4[3-4]	^{4,5} [4-6,75]	4[4-5]	6[4-7]	4[3-8,5]	⁶ [4,25-7]	⁴ [2,25-8,5]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 с мультиморбидным АР (критерий Манна-Уитни)

(#) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 и подгруппе 2 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма)

Таблица 4.17 – Динамика показателя RQLQ(S) в подгруппах лечения (Me [Q1-Q3])

АГП	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА	АР без БА	АР+БА
	RQLQ(S) Исходно		RQLQ(S) 7-й день		RQLQ(S) 14-й день		RQLQ(S) 21-й день		RQLQ(S) 28-й день	
Цетиризин	1,67 [1,3-1,89]	1,69 [1,59-1,9]	2,37[2,03- 3,19]	2,82 (2,14-3,02)	3,15 [2,41-4,27]	3,07 [2,2-3,71]	4,2 [2,42-4,46]	3,97 [2,33-4,46]	4,2 [2,44-4,46]	3,97 [2,35-4,46]
Биластин	2,15[0,95- 1,72]*	2,02[1,9- 2,06]	2,02[1,62- 2,21]	2,25[2,06- 4,03]	3,03 [1,85-4,12]	3,45 [2,21-4,35]	3,71 [2,06-4,4]	4[2,23-4,69]	3,98 [1,96-4,4]	4[2,15- 4,69]
Рупатадин	1,78[1,45- 1,92]	1,83[1,61- 1,96]	2,4 [1,88-2,7]	1,89 [1,55-2,25]	2,86 [2,09-3,15]	1,82 [1,56-2,64]	3,05 [2,11-3,22]	1,95[1,5-3,4]	3,05 [2,15-3,24]	1,9 [1,29-3,4]

Примечание – (*) – $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 с мультиморбидным АР (критерий Манна-Уитни)

Таблица 4.18 – Результаты анализа уровня контроля по ВАШ в ходе исследования

Общая популяция АР													
Когорта	Группа/ Препарат	Уровень контроля по ВАШ		Исход		1 нед		2 нед		3 нед		4 нед	
Общая популяция АР	цетиризин	Контроль	Полный	100,0	9,7	83,9	3,2	51,6	0,0	32,3	0,0	32,3	0,0
			Частичный		90,3		80,6		51,6		32,3		32,3
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	16,1	9,7	48,4	22,6	67,7	25,8	67,7	25,8
			Тяжелый		0,0		6,5		25,8		41,9		41,9
	биластин	Контроль	Полный	100,0	25,0	84,4	0,0	53,1	0,0	40,6	0,0	37,5	0,0
			Частичный		75,0		84,4		53,1		40,6		37,5
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	12,5	9,4	37,5	21,9	59,4	25,0	62,5	28,1
			Тяжелый		0,0		3,1		15,6		34,4		34,4
	рупатадин	Контроль	Полный	100,0	6,3	93,8	0,0	71,9	0,0	53,1	0,0	53,1	6,3
			Частичный		93,8		93,8		71,9		53,1		46,9
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	6,3	3,1	28,1	25,0	46,9	31,3	46,9	31,3
			Тяжелый		0,0		3,1		3,1		15,6		15,6

Продолжение таблицы 4.18

Мономорбидный АР													
Когорта	Группа/ Препарат	Уровень контроля по ВАШ		Исход		1 нед		2 нед		3 нед		4 нед	
Моно- морбидный АР	цетиризин	Контроль	Полный	100,0	5,0	75,0	0,0	45,0	0,0	30,0	0,0	30,0	0,0
			Частичный		95,0		75,0		45,0		30,0		30,0
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	25,0	15,0	55,0	30,0	70,0	35,0	70,0	35,0
			Тяжелый		0,0		10,0		25,0		35,0		35,0
	биластин	Контроль	Полный	100,0	40,0	95,0	0,0	55,0	0,0	40,0	0,0	35,0	0,0
			Частичный		60,0		95,0		55,0		40,0		35,0
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	5,0	5,0	45,0	20,0	60,0	25,0	65,0	30,0
			Тяжелый		0,0		0,0		25,0		35,0		35,0
	рупатадин	Контроль	Полный	100,0	9,1	90,9	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
			Частичный		90,9		90,9		0,0		50,0		50,0
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	9,1	4,5	0,0	0,0	50,0	36,4	50,0	36,4
			Тяжелый		0,0		4,5		0,0		13,6		13,6

Мультиморбидный АР (АР+БА)													
Когорта	Группа/ Препарат	Уровень контроля по ВАШ		Исход		1 нед		2 нед		3 нед		4 нед	
Мульти- морбидный АР (АР+БА)	цетиризин	Контроль	Полный	100,0	18,2	100,0	9,1	63,6	0,0	36,4	0,0	36,4	0,0
			Частичный		81,8		90,9		63,6		36,4		36,4
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	0,0	0,0	36,4	9,1	63,6	9,1	63,6	9,1
			Тяжелый		0,0		0,0		27,3		54,5		54,5
	биластин	Контроль	Полный	100,0	0,0	66,7	0,0	50,0	0,0	41,7	0,0	41,7	0,0
			Частичный		100,0		66,7		50,0		41,7		41,7
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	33,3	16,7	50,0	25,0	58,3	25,0	58,3	25,0
			Тяжелый		0,0		16,7		25,0		33,3		33,3
	рупатадин	Контроль	Полный	100,0	0,0	100,0	0,0	90,0	0,0	60,0	0,0	60,0	20,0
			Частичный		100,0		100,0		90,0		60,0		40,0
		Неконтроль	Умеренный	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	40,0	20,0	40,0	20,0
			Тяжелый		0,0		0,0		0,0		20,0		20,0