

© В. Барзилович, І. Гогунська, Д. Заболотна, С. Зайков, І. Кайдашев, Т. Уманець, В. Чоп'як, Л. Яшина, С. Бахерт, П.В. Хеллінгс, О. Пфаар, Х.Дж. Шунеманн, Д. Воллес, А. Бедбрук, В. Чарлевські, Ж. Буске

УДК 616.211-002-056-08

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.5-6.01>

ПРОЕКТ "ARIA": ШЛЯХИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ (2019 РІК) – УКРАЇНА*

В. Барзилович, І. Гогунська, Д. Заболотна, С. Зайков, І. Кайдашев, Т. Уманець, В. Чоп'як, Л. Яшина, С. Бахерт, П.В. Хеллінгс, О. Пфаар, Х.Дж. Шунеманн, Д. Воллес, А. Бедбрук, В. Чарлевські, Ж. Буске

Коротка назва: Проект "ARIA" – 2019 в Україні

Адреса для листування: Професор Жан Буске, Монпельє, Авеню Дю Дойен Гастон Жиро, 371, 34295 Монпельє Cedex 5, Франція

Тел +33 611 42 88 47 jean.bousquet@orange.fr

У всіх країнах швидко зростають економічний тягар і вартість лікування алергічних захворювань, тому необхідні ефективні стратегії управління змінами для підтримки трансформації системи охорони здоров'я з фокусом на комплексну медичну допомогу. 3 грудня 2018 р. в Інституті Пастера в Парижі відбулася зустріч експертів для обговорення алгоритмів надання медичної допомоги при хронічних захворюваннях. Його ініціаторами були спільноти "MASK" (Сигнальна мережа MACVIA-ARIA) та POLLAR (Вплив забруднення повітря на астму та риніт), у співпраці з організаціями пацієнтів та фахівців у галузі алергології та захворювань дихальних шляхів. В ході зустрічі було рекомендовано проведення оцінки реальних шляхів інтегрованої терапії з метою забезпечення пацієнто-центричної медичної допомоги з використанням цифрових технологій, інтегрованого підходу при риніті та мультиморбідності астми, включаючи вплив довкілля. Інтегровані шляхи надання медичної допомоги є структурованими планами мультидисциплінарного лікування з деталізацією ключових кроків ведення пацієнтів. Вони сприяють втіленню рекомендацій у протоколи на місцях та їх застосуванню в клінічній практиці. Методологія GRADE (Класифікація рекомендацій щодо оцінки і розвитку) враховує всі види досліджень, однак розробники вважають за краще обмежувати керівні принципи рандомізованими клінічними дослідженнями. GRADE також розглядає доказову базу з приводу прийнятності, доцільності і якості висновків. Зростає тенденція використання реальних доказів для інформування фахівців клінічної практики. AIRWAYS ICP (Комплексні схеми ведення пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів) були першими кроками на шляху розвитку інтегрованих шляхів надання медичної допомоги при риніті та мультиморбідності астми. При алергічному риніті (АР) існує гостра необхідність у розробці керівних принципів фармакотерапії нового покоління та інтегрованих шляхів імунотерапії алергенами (АІТ). Після зустрічі в Парижі було підготовлено два окремі документи. Дана робота уточнює шляхи реалізації даного напрямку в Україні.

Ключові слова: алергічний риніт, імунотерапія алергенами, інтегровані шляхи надання медичної допомоги, Сигнальна мережа MACVIA-ARIA.

In all societies, the burden and cost of allergic diseases are increasing rapidly, and change management strategies are needed to support the transformation of the health care system for integrated care. A meeting was held in Paris, December 3, 2018 for chronic disease care. It was organised by MASK (Mobile Airways Sentinel Network) and POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health), in collaboration with professional and patient organizations in the field of allergy and airway diseases. The evaluation of real-life Integrated Care Pathways (ICPs) was recommended for digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity embedding environmental exposure. ICPs are structured multi-disciplinary care plans detailing key steps of patient care. They promote the translation of guideline recommendations into local protocols and their application to clinical practice. The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology explicitly considers all types of study designs but guideline developers often prefer to restrict guidelines to RCTs. GRADE also considers evidence about values and preferences, acceptability and feasibility or directness of findings. There is an increasing trend to use real-world evidence (RWE) to inform clinical practice. AIRWAYS ICPs (Integrated care pathways for airway diseases) were the first steps towards the development of ICPs for rhinitis and asthma multimorbidity. During the Paris meeting, next-generation guidelines for the pharmacologic treatment of AR were developed using existing GRADE-based guidelines for AR tested using RWE provided by mobile technology and chamber studies. These recommendations were used to refine the MASK algorithm for AR treatment proposed by a consensus group. In allergic rhinitis (AR), there is an urgent need to develop next-generation guidelines for pharmacotherapy and ICPs for allergen immunotherapy (AIT). Two separate documents were produced following the Paris meeting. This paper clarifies the ways of implementing this direction in Ukraine.

Key words: allergic rhinitis, allergen immunotherapy, integrated care pathway, Mobile Airways Sentinel Network

* Цитування при атестації кадрів: В. Барзилович, І. Гогунська, Д. Заболотна, С. Зайков, І. Кайдашев, Т. Уманець, В. Чоп'як, Л. Яшина, С. Бахерт, П.В. Хеллінгс, О. Пфаар, Х.Дж. Шунеманн, Д. Воллес, А. Бедбрук, В. Чарлевські, Ж. Буске. Проект "ARIA": Шляхи надання медичної допомоги при алергічному риніті (2019 рік) – Україна. // Проблеми екології і медицини. – 2019. – Т. 23, № 5-6. – С. 3–14.

Абревіатури

AIT: Імуноterapia алергенами
 AR: Алергічний риніт
 ARIA: Алергічний риніт та його вплив на астму
 CDSS: Система підтримки клінічних рішень
 CRD: Хронічні захворювання органів дихання
 DB-PC-RCT: Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження
 EIP для АНА: Європейське інноваційне партнерство в галузі активного і здорового старіння
 EIT: Європейський інститут інновацій та технологій
 ЄС: Європейський Союз
 GRADE: Класифікація рекомендацій щодо оцінки і розвитку
 ICER: Коефіцієнт збільшення витрат та ефективності
 ICP: Інтегрований шлях надання медичної допомоги
 JA-CHRODIS: спільні дії щодо хронічних захворювань та сприяння здоровому старінню протягом життєвого циклу

MACVIA: Борьба з хронічними захворюваннями для забезпечення активного і здорового старіння
 MASK-air®: (раніше – щоденник алергії)
 MASK: Сигнальна мережа MACVIA-ARIA
 NICE: Національний інститут передових технологій у сфері охорони здоров'я та клінічної практики (Великобританія)
 PCP: Медичний працівник первинної ланки
 QALY: Рік життя з поправкою на його якість
 QOL: Якість життя
 RCT: Рандомізовані контрольовані випробування
 RWE: Реальні докази
 SmPC: Коротка характеристика продукту
 SCIT: Підшкірна імуноterapia
 SCUAD: Тяжка хронічна хвороба верхніх дихальних шляхів
 SLIT: Сублінгвальна імуноterapia
 WHO: Всесвітня організація охорони здоров'я

Вступ

У всіх країнах швидко зростають економічний тягар і вартість алергічних захворювань, тому необхідні ефективні стратегії управління змінами для підтримки трансформації системи охорони здоров'я з фокусом на комплексну медичну допомогу [Bousquet, 2019 # 34207]. 3 грудня 2018 р. в Інституті Пастера в Парижі відбулася зустріч експертів для обговорення алгоритмів надання медичної допомоги при хронічних захворюваннях. Його ініціаторами були спільноти "MASK"

(Сигнальна мережа MACVIA-ARIA) [1] та POLLAR (Вплив забруднення повітря на астму та риніт) [2], у співпраці з організаціями пацієнтів та фахівців у галузі алергології та захворювань дихальних шляхів (рис. 1). В ході зустрічі було рекомендовано проведення оцінки реальних шляхів інтегрованої терапії з метою забезпечення пацієнто-центричної медичної допомоги з використанням цифрових технологій, інтегрованого підходу при риніті та мультиморбідності астми, включаючи вплив навколишнього середовища [1].



Рисунок 1. Організації, що підтримують зустріч

Інтегровані шляхи надання медичної допомоги є структурованими планами мультидисциплінарного лікування з деталізацією ключових кроків ведення пацієнтів [3]. Вони сприяють втіленню рекомендацій у протоколи на місцях та їх застосуванню в клінічній практиці [4, 5]. AIRWAYS ICP (Комплексні схеми ведення пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів) [6] були першими кроками на шляху розвитку інтегрованих шляхів надання медичної допомоги при риніті та мультиморбідності астми [7, 8].

При алергічному риніті (АР) існує гостра необхідність у розробці керівних принципів фармакотерапії нового покоління та інтегрованих шляхів імунотерапії алергенами (AIT). Після зустрічі в Парижі було підготовлено два окремі документи. У даній статті представлено програмний документ цього проекту (рис. 2). Він буде модифікований для різних країн чи регіонів з метою адаптації до місцевих систем охорони здоров'я.



Рисунок 2. Менеджмент нового покоління "ARIA", розглянутий у статті

1. Ситуація в країні
 - 1.1. Поширеність і тягар
 - 1.2. Конкретні фактори ризику (якщо такі існують)
 - 1.3. Система охорони здоров'я
 - 1.4. Діяльність проекту "ARIA"
2. Вказівки "ARIA-GRADE" нового покоління

Відбір фармакотерапії для хворих на АР спрямований на контроль захворювання [9].

Методологія GRADE (Класифікація рекомендацій щодо оцінки і розвитку) враховує всі види досліджень, однак розробники вважають за краще обмежувати керівні принципи рандомізованими клінічними дослідженнями. GRADE також розглядає доказову базу з приводу прийнятності, доцільності і якості висновків. Зростає тенденція використання реальних доказів для інформування фахівців клінічної практики [10]. В ідеалі слід об'єднувати обидва типи доказів.

Під час Паризької зустрічі було розроблено рекомендації наступного покоління щодо фармакологічного лікування АР, використовуючи існуючі інструкції GRADE щодо АР [11-13], випробувані в ході рандомізованих клінічних досліджень, на основі мобільних технологій [1, 2, 14, 15]. Ці рекомендації були використані для уточнення алгоритму "MASK" для лікування АР, запропонованого групою консенсусу [16].

2.1. Докази, що беруться до уваги під час розробки інтегрованих шляхів надання медичної допомоги "ARIA"

1.1.1. MASK-алгоритм фармакологічного лікування АР

Алгоритм "MASK", який базується на використанні візуальної аналогової шкали (ВАШ), був розроблений [16] та відцифрований [17], щоб забезпечити лікування АР залежно від наявності ліків та ресурсів у різних країнах (рис. 3а та 3б).

Оцінка і контроль у нелікованих пацієнтів із симптомами



Рисунок 3а. Алгоритм посилення дії у нелікованих пацієнтів із застосуванням візуальної аналогової шкали (для підлітків та дорослих) [16]

Запропонований алгоритм враховує етапи лікування та уподобання пацієнта
Рівні ВАШ представлено у співвідношенні

Якщо очні симптоми залишаються після початку лікування, додайте внутрішньоочне лікування

Оцінка і контроль у лікованих пацієнтів із симптомами

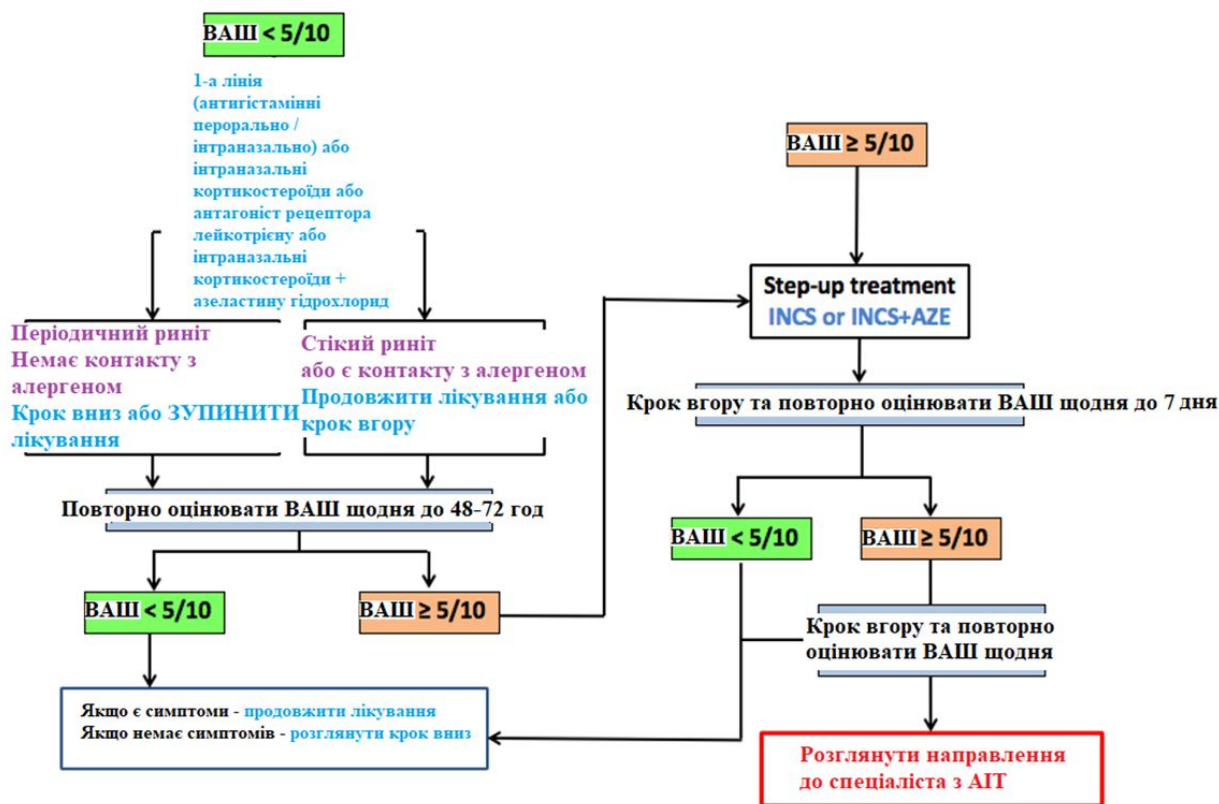


Рисунок 36. Алгоритм активізації лікованих пацієнтів із застосуванням візуальної аналогової шкали (для підлітків та дорослих) [16]

Запропонований алгоритм враховує етапи лікування та уподобання пацієнта
Рівні ВАШ представлено у співвідношенні
Якщо залишилися очні симптоми, додайте внутрішньоочне лікування

1.1.2. Перегляд проекту “ARIA” (2010, 2016) та Параметрів впровадження у США (2017)

Незважаючи на те, що наразі є мало препаратів, досліджених у рамках рандомізованих контрольованих випробувань [18–20], порівняння ліків від АР було запропоновано декількома оглядами [9] та керівними принципами [11–13, 16]. В ході оцінки медичних тех-

нологій було зроблено висновок, що більшість препаратів від АР мали подібний ефект [21]. Однак у цьому дослідженні було використано занадто суворий метод, який не давав можливості розмежувати ліки.

Редакція “ARIA” від 2016 року [12] та американські параметри впровадження від 2017 року [13] самостійно розробили однаковий методологічний підхід: GRADE. Цікавим є той факт, що були проаналізовані одні й ті ж запитання. При лікуванні середньо-важкого риніту було розглянуто два основні результати: ефективність та швидкість дії (табл. 1 та 2) і схожі рекомендації.

Таблиця 1.
Загальні рекомендації ARIA 2017 [12]

1. Для пацієнтів із сезонним алергічним ринітом ми пропонуємо або комбінацію інтраназальних кортикостероїдів + пероральні Н1-антигістамінні препарати або тільки інтраназальні кортикостероїди, однак потенційна користь може не виправдати витрати додаткових ресурсів.
2. Пацієнтам зі стійким алергічним ринітом рекомендується застосовувати тільки інтраназальні кортикостероїди, а не комбінацію інтраназальних кортикостероїдів + пероральні Н1-антигістамінні препарати
3. Для пацієнтів із сезонним алергічним ринітом ми пропонуємо або комбінацію інтраназальних кортикостероїдів + інтраназальний Н1-антигістамінний засіб або тільки інтраназальні кортикостероїди, однак вибір лікування залежить від уподобань пацієнта. На початку лікування (перші 2 тижні) комбінація інтраназальних кортикостероїдів + інтраназальний Н1-антигістамінний засіб може діяти швидше, ніж тільки інтраназальні кортикостероїди, і, таким чином, деякі пацієнти можуть надавати перевагу цьому методу лікування. У випадках, коли додаткові витрати на комбіновану терапію не значні, комбінована терапія може бути доречним вибором.
4. Для пацієнтів зі стійким алергічним ринітом ми пропонуємо або комбінацію інтраназальних кортикостероїдів + інтраназальний Н1-антигістамінний засіб, або тільки інтраназальні кортикостероїди.

Для всіх цих рекомендацій рівень доказовості був низьким [2, 3] або дуже низьким [1,4].

Таблиця 2.
Основні клінічні поради щодо параметрів впровадження у США [13]

<p>Для початкового лікування назальних симптомів сезонного алергічного риніту в пацієнтів віком ≥ 12 років клініцистам слід:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Призначати монотерапію інтраназальними кортикостероїдами, а не комбінацію інтраназальних кортикостероїдів та перорального антигістамінного засобу. • Рекомендувати інтраназальні кортикостероїди, а не антагоністи рецептора лейкотрієну (пацієнти віком ≥ 15 років). • При помірних та тяжких симптомах можна порекомендувати комбінацію інтраназальних кортикостероїдів + інтраназальний H1-антигістамінний засіб.

Редакція "ARIA" від 2016 року [12] та американські параметри впровадження від 2017 року [13] на основі рандомізованих контрольованих випробувань підтримують алгоритм "MASK" [16].

1.1.3. Швидкість дії ліків

Три типи досліджень можуть забезпечити оцінку дії ліків від AP [22, 23]: стандартне подвійне сліпе рандомізоване контрольоване випробування III фази, дослідження в реальних умовах та дослідження впливу алергенів. Останній тип пропонує деякі переваги для оцінки ефективності лікарських засобів, оскільки це можна продемонструвати за лічені хвилини [24].

У дослідженнях Онтаріо [25-28] та Відня [29-31] було випробувано кілька пероральних та інтраназальних препаратів. Дослідження Онтаріо показують швидкий початок ефективності застосування азеластину та його комбінацій, включаючи комбінацію з фіксованою дозою інтраназального азеластину гідрохлориду та флутиказону пропіонату. Інші інтраназальні

H1-антигістамінні препарати мають повільний початок дії. Інтраназальні кортикостероїди (окремо або з пероральними H1-антигістамінними препаратами) не виявляють ефективності до 2 годин [26]. Дослідження у Відні показують, що азеластин та левокабастин / футіказон фуроат є найшвидше діючими препаратами порівняно з пероральним H1-антигістамінним препаратом або інтраназальними кортикостероїдами.

1.1.4. Реальні докази з використанням мобільних технологій

Керівні принципи "ARIA" наступного покоління перевіряли рекомендації GRADE з реальними доказами, використовуючи дані, отримані за допомогою додатку "mHealth", щоб підтвердити або уточнити їх, а також алгоритм "MASK". Хоча для лікування AP доступно багато інструментів "mHealth" [32], лише алгоритм "MASK" повідомив дані про ліки, які можуть бути використані на основі реальних доказів [1, 33]. Результати досліджень наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3.
Реальні докази при лікуванні AP

<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти не дотримуються вказівок і часто займаються самолікуванням. • Дотримання режиму лікування було незадовільним. • Пацієнти самовільно лікуються, залежно від контролю над симптомами хвороби та посилюють лікування, коли стан погіршується. Однак поліфармація не покращує контроль над симптомами. • Комбінація з фіксованою дозою інтраназального азеластину гідрохлориду та флутиказону пропіонату ефективніша за інтраназальні кортикостероїди, які у свою чергу ефективніші за пероральні H1-антигістамінні препарати.
--

Хоча дотримання режиму лікування неможливо безпосередньо довести, оскільки користувачі сигнальної мережі "MASK" не повідомляють дані щодня і можуть не повідомляти про всі вживані ліки, вторинне дотримання, оцінене за допомогою модифікованого коефіцієнта володіння ліками та пропорції покритих днів, виявилось меншим за 5 % [34].

Обмеження мобільних технологій

Як і у всіх дослідженнях, що використовують дані учасників, потенційні похибки включають ймовірність вибіркового зміщення, неправильну класифікацію результатів і, внаслідок етичних проблем, наявність дуже малої кількості інформації про характеристики пацієнта (або дня). Користувачі додатків не є репрезентативними для всіх хворих на риніт.

Сигнальна мережа "MASK" використовувала дні в крос-секційному аналізі [1], оскільки немає чіткої схеми лікування і довготривале дослідження було неможливим, оскільки користувачі здебільшого користуються додатком з перервами.

Діагноз AP не був встановлений лікарем, але більшість користувачів, ймовірно, мають риніт (алергічний або неалергічний) [1].

Тим не менше, мобільна технологія стає важливим інструментом для кращого розуміння та управління

AP, і додає нову інформацію, яка не була доступна за інших методів [1, 35, 36].

Інші доказові дослідження в реальному світі з використанням мобільних технологій: Наскільки нам відомо, не існує жодного іншого дослідження додатку "mHealth", яке б оцінило його ефективність у великих масштабах.

1.1.5. Неспівпадіння між поглядами пацієнта і лікаря

Існує повне неспівпадіння між рецептом лікаря та поведінкою пацієнта щодо лікування AP, спричиненого пилком. Переважна більшість алергологів призначають ліки на весь сезон, рекомендуючи пацієнту регулярно їх вживати, навіть у дні з малою кількістю симптомів. З іншого боку, переважна більшість пацієнтів не дотримуються вказівок лікаря і застосовують ліки тільки тоді, коли AP недостатньо контролюється [1, 37]. Коли самі лікарі стають пацієнтами, вони поводяться так само – лікують симптоми AP і не дотримують рецептів [38].

1.2. Вказівки ARIA-GRADE нового покоління

Алгоритм запропонував поетапний підхід до вибору препаратів для лікування AP на основі рекомендацій GRADE, уточнених за допомогою реальних доказів та досліджень впливу алергенів (табл. 4).

Таблиця 4.
Вказівки "ARIA-GRADE" нового покоління

	Рекомендація GRADE	Реальні докази додатку "mHealth"	Дослідження впливу алергенів
Пероральні Н1-антигістамінні препарати менш ефективні, ніж інтраназальні кортикостероїди Але багато пацієнтів віддають перевагу пероральним препаратам [11]	[11] Немає інформації про уподобання пацієнта	[15] (Бедард, "Журнал алергії та клінічної імунології") Немає інформації про уподобання пацієнта	
Інтраназальні Н1-антигістамінні препарати менш ефективні, ніж інтраназальні кортикостероїди	[11]	[15] (Бедард, подано до друку)	
Інтраназальні Н1-антигістамінні препарати ефективні протягом декількох хвилин	[11]		[25,29]
Інтраназальні кортикостероїди - сильнодіючі ліки	[11,13]	[15] (Бедард, "Журнал алергії та клінічної імунології" і в процесі підготовки)	
Початок дії інтраназальних кортикостероїдів займає від декількох годин до кількох днів (за винятком циклезоніду, який діє швидше)	[11]		[28,39]
Поєднання інтраназальних кортикостероїдів та пероральних Н1-антигістамінних препаратів не дає переваги перед інтраназальних кортикостероїдів	[12,13]	[15] (Бедард, "Журнал алергії та клінічної імунології")	
Поєднання інтраназальних кортикостероїдів та інтраназальних Н1-антигістамінних препаратів є більш ефективним, ніж застосування тільки інтраназальних кортикостероїдів	ТАК при середньо тяжкому і тяжкому станах: [13] З деяким обмеженням залежно від витрат: [12]	[15] (Бедард, "Журнал алергії та клінічної імунології")	
Поєднання інтраназальних кортикостероїдів та інтраназальних Н1-антигістамінних препаратів ефективно протягом декількох хвилин			[26,28,31]
Антагоністи лейкотрієну менш потужні, ніж інтраназальні кортикостероїди	[11,13]		

Запропонований підхід підтверджує обґрунтованість більшості рекомендацій GRADE щодо АР, наводить реальні докази і надає деякі нові уявлення про лікування захворювання. Зокрема,

- Ефективність комбінованих пероральних Н1-антигістамінних препаратів та інтраназальних кортикостероїдів не виявилася більш ефективною, ніж застосування тільки інтраназальні кортикостероїди.

- Було виявлено, що ефективність комбінованих інтраназальних Н1-антигістамінних препаратів та інтраназальних кортикостероїдів виявляється більш

ефективною, ніж застосування тільки інтраназальних кортикостероїдів.

- Інтраназальні препарати, що містять Н1-антигістаміни, ефективні протягом декількох хвилин.

- Більш високі витрати на фіксовану комбінацію інтраназальних кортикостероїдів та інтраназальних Н1-антигістамінних препаратів виправдані, коли симптоми не контролюються інакше [12].

Загалом, рекомендації GRADE при АР узгоджуються з приводу ряду важливих моментів [11-13, 16] (графа 1):

Графа 1.
Рекомендації щодо фармакотерапії при алергічному риніті

- Пероральні або інтраназальні Н1-антигістаміни менш ефективні, ніж інтраназальні кортикостероїди для контролю всіх симптомів риніту [11, 40-42]. Однак вони ефективні для багатьох пацієнтів із легким / середнім ступенем захворювання, і багато пацієнтів віддають перевагу пероральним препаратам.
- Порівняння між пероральними та інтраназальними Н1-антигістамінними препаратами відрізняються між різними рекомендаціями, і не було зроблено конкретних висновків.
- У пацієнтів з тяжким ринітом інтраназальні кортикостероїди представляють лікування першої лінії. Однак їм потрібно кілька днів, щоб досягти повної ефективності.
- Поєднання перорального Н1-антигістаміну та інтраназальних кортикостероїдів не забезпечує кращої ефективності, ніж застосування тільки інтраназальних кортикостероїдів [12, 13], хоча ця практика поширена у всьому світі.
- Комбінація з фіксованою дозою інтраназального азеластину гідрохлориду та флутиказону пропіонату та азеластину, є більш ефективними, ніж монотерапія, і показані, коли монотерапія із застосуванням тільки інтраназальних кортикостероїдів вважається недостатньою [12, 13, 19, 43-46], для осіб з тяжким АР або для пацієнтів, які прагнуть швидкого полегшення симптомів [12, 13]. Дослідження впливу алергенів підтвердило швидкість початку дії комбінації препаратів [26, 47].
- Всі рекомендовані ліки вважаються безпечними у звичайному дозуванні. Пероральні Н1-антигістамінні препарати першого покоління є седативними, і їх слід уникати [48], як і тривалого використання назальних судинозвужувальних засобів.
- Внутрішньом'язові кортикостероїди депо протипоказані при АР.

Висновки

Алгоритм "ARIA" для АР був випробуваний за допомогою рандомізованих контрольованих випробувань, спостережувальних досліджень та досліджень впливу алергенів. Загальний алгоритм був визнаний належним, без необхідності внесення змін.

Ці вказівки інформуватимуть про інтегровані шляхи надання медичної допомоги та будуть включені до інтегрованих пацієнто-центричних рекомендацій на основі цифрових технологій Генерального управління з питань охорони здоров'я та безпеки харчових продуктів. Вони представляють стратегію управління змінами Фази 4 "ARIA" [Bousquet, 2019 # 34207]

3. Менеджмент "ARIA" (2019) при імунотерапії алергенами (AIT)

Алергенімуноterapia (AIT) – це перевірений терапевтичний варіант для лікування АР та / або астми сублінгвальним (SLIT) або підшкірним (SCIT) шляхами [11, 49-54]. Ефективність, продемонстрована у подвійних сліпих, плацебо-контрольованих, рандомізованих клінічних випробуваннях, була підтверджена в дослідженнях з використанням рецептурних баз даних та переведених в реальному житті [55]. У більшості країн застосування АIT дорожче, ніж інші медикаментозні методи лікування АР або астми [56, 57], і тому цей метод лікування слід розглядати серед пацієнтів у рамках стратифікованого підходу до медицини [58]. Було розроблено багато керівних принципів АIT [11, 49-54, 59], однак методи, засновані на доказах, відрізняються, багато з них є складними, і жоден не пропонує інтегрованого підходу надання медичної допомоги. В рамках проекту "ARIA-2019" було розроблено інтегровані шляхи надання медичної допомоги при сублінгвальному або підшкірному введенні АIT, які узагальнені в цій роботі.

3.1. Алергени, які слід використовувати

- Відповідний екстракт: Рішення про призначення АIT має ґрунтуватися на симптомах під час впливу алергенів, вияву сенсibilізації та наявності якісних стандартизованих екстрактів, коли це можливо [50, 60].

- Екстраполяція на неперевірену продукцію: продукція АIT повинна демонструвати ефективність та безпеку відповідно до вимог [61-63]. Алергенові екстракти не можна розглядати як непатентовані лікарські засоби. В ЄС кожний продукт (окремий продукт або суміші), за винятком тих, що виробляються Європейським агентством з лікарських засобів або Інститутом Пола Ерліха, повинен довести свою ефективність [61]. Винятки стосуються гомологічних груп, що визначають алергени зі значною клінічною перехресною реактивністю [61].

- Змішування екстрактів: Немає доказів того, що змішування різних алергенів має такий же ефект, як введення окремих алергенів. Змішування може призвести до розріджувального ефекту та руйнування алергенів. Європейське агентство з лікарських засобів рекомендує використовувати лише змішані продукти алергенів, представлені джерелами алергенів з гомологічних груп [61]. Нещодавній звіт міжнародного семінару з аероалергенної імунотерапії, спонсорований Національним інститутом охорони здоров'я, окреслює випробувальні концепції для усунення цієї важливої лакуни медичних знань [64].

- Програми з отримання препарату до його реєстрації або виходу на ринок конкретними пацієнтами за

запитом лікаря: У багатьох країнах ці програми застосовують для індивідуалізації лікування пацієнтів. Однак ця практика вимагає відповідних підтверджуючих випробувань та реальних доказів. Ці програми діють за винятком європейського законодавства про екстракти алергенів [53, 65].

- Пацієнти з полісенсibilізацією: Пацієнти часто сенсibilізуються (IgE) до багатьох алергенів (полісенсibilізація), однак не всі сенсibilізації можуть бути клінічно актуальними. Тому важливо використовувати алергени, що індукують алергічні симптоми, а не сенсibilізацію, яка потенційно не має значення для пацієнта. Поодинокі екстракти ефективні у хворих із полісенсibilізацією [66-68].

4.2. Безпека

4.2.1. Підшкірна імунотерапія

Типовою реакцією (місцевою) є почервоніння та набряк у місці введення відразу або через декілька годин після введення. Іноді можуть виникати чхання, закладеність носа або кропив'янка (системні реакції) [69]. Серйозні реакції на ін'єкції дуже рідкісні, однак потребують негайної медичної допомоги. Більшість серйозних реакцій розвиваються протягом 30 хвилин після ін'єкцій, тому пацієнтам рекомендується чекати в кабінеті лікаря принаймні 30 хвилин після ін'єкції.

4.2.2. Сублінгвальна імунотерапія

Краплі або таблетки з алергеном мають більш сприятливий профіль безпеки, ніж ін'єкції. Сублінгвальну імунотерапію можна застосовувати вдома після першої дози, яку вводять під наглядом лікаря. Більшість побічних ефектів є місцевими (свербіж у роті, набряк губ, нудота) і спонтанно зникають після перших днів прийому. Тяжкість місцевих побічних ефектів оцінюється залежно від стійкості та впливу на якість життя [70]. У деяких країнах, окрім Європи, таблетки сублінгвальної імунотерапії містять попередження про можливі сильні алергічні реакції, і регулярно рекомендуються інжектори адреналіну.

4.3. Точка зору пацієнта

Точку зору пацієнта завжди слід враховувати для забезпечення спільного прийняття рішення. Є ряд порівняльних досліджень на основі реальних даних, що оцінюють рівень обізнаності, сприйняття, очікувань та задоволеності АIT серед пацієнтів [71, 72]. Однак нестача інформації про алергічних пацієнтів є поширеною, і слід оптимізувати процес комунікації, що призведе до підвищення рівня обізнаності та задоволеності пацієнта АIT [73, 74].

Дотримання АIT має вирішальне значення для ефективності лікування. Поширеною тенденцією є недотримання графіка АIT і передчасне її припинення [75]. Існують суперечливі результати щодо рівня дотримання АIT, однак він може бути низьким [76]. Добре організований графік роботи алерголога не тільки підвищує безпеку, але й пропонує можливість пильного спостереження та дотримання пацієнтами режиму лікування [75].

З медико-юридичної точки зору, слід застосовувати спільне прийняття рішень, використовуючи сучасні медичні знання. Крім того, лікар зобов'язаний інформувати пацієнта про варіанти лікування, ризики та переваги відповідно до професійних стандартів [77].

3.3. Точка зору фармацевта

Більшість пацієнтів самостійно керують АР при недостатній взаємодії зі своїм лікарем [78]. Фармацевти – медичні працівники, до яких звертаються в першу чергу, а АР – одне з найпоширеніших захворювань, якими ке-

рують фармацевти [79, 80]. Препарати для АІТ доступні в аптеках багатьох країн, і фармацевт повинен бути добре поінформований про цей метод лікування. Фармацевти можуть відігравати важливу роль у навчанні пацієнтів щодо дотримання режиму лікування АІТ, а також співвідношення користі та ризику.

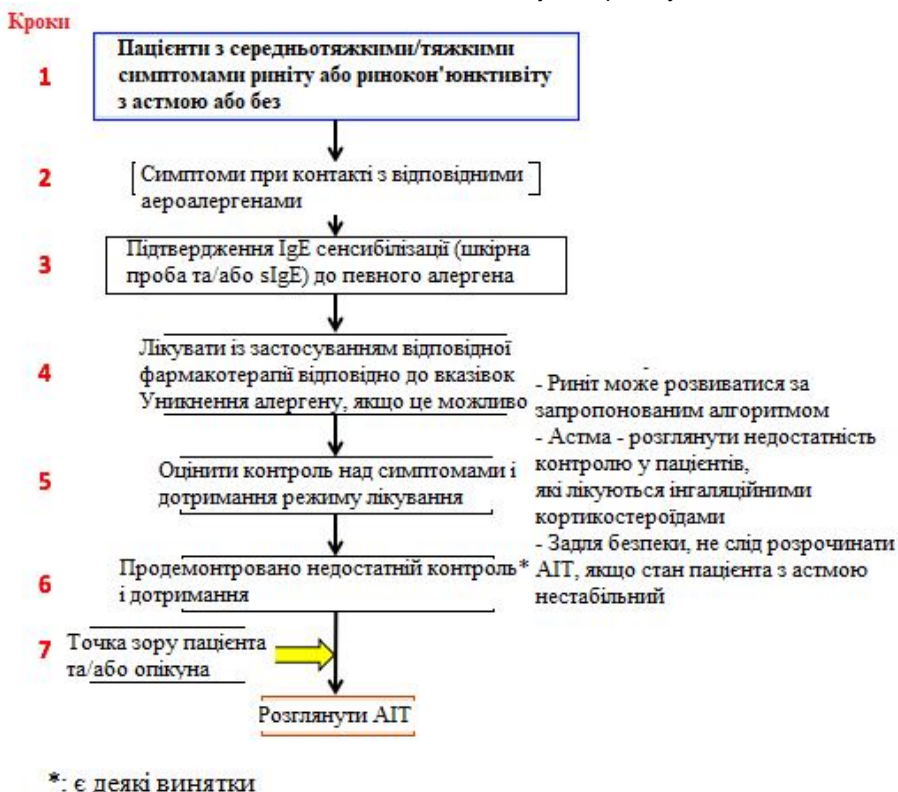
3.4. Точка зору фахівця загальної практики

У багатьох країнах діагностика та лікування алергічних захворювань відбуваються майже виключно в первинній ланці медичної допомоги [81, 82]. Постійний, легкий доступ та цілісна роль первинної медико-санітарної допомоги є найважливішим аспектом в пацієнто-центричному управлінні та спільному прийнятті рішень [83, 84]. Тим не менше, лише деякі лікарі загальної практики отримують спеціалізовану додипломну або післядипломну освіту з алергології [85]. Підшкірна імунотерапія також може бути виконана в межах первинної ланки медичної допомоги і, хоча це пов'язано з деякими ризиками, вони можуть бути зведені до мінімуму, коли лікування надається спеціально навченими лікарями загальної практики, які ретельно відбирають відбору пацієнтів у відповідне середовище з наявними засобами первинної медичної допомоги при системних анафілактичних реакціях [86, 87].

3.5. Практичний підхід до стратифікації пацієнтів при АІТ

АІТ повинен бути призначений фахівцем. Спільне прийняття рішень є важливим для АІТ. АІТ – високоцінне лікування у багатьох країнах, і його слід пропонувати лише стратифікованим пацієнтам. Більше того, пацієнти повинні знати, чи покриваються витрати на АІТ їхньою системою охорони здоров'я або страховими компаніями, і чи призведе це до часткових витрат/повного покриття з власної кишені.

3.5.1. Стратифікація алергічних хворих для АІТ



Роль високоточної медицини у виборі схеми АІТ була обговорена під час наради експертів [88] (табл. 5).

Таблиця 5.
Високоточне лікування за показаннями АІТ (адаптовано з [58] та [88])

1. Точний діагноз і анамнез, шкірними пробами та / або специфічним ІgЕ та, якщо необхідно, діагностикою in vitro [89]. У деяких рідкісних випадках можуть знадобитися провокаційні тести.
2. Об'рунтовані показання: Алергічний риніт, кон'юнктивіт та / або астма.
3. Алергічні симптоми переважно викликані відповідним впливом алергену.
4. Стратифікація пацієнта: незадовільний контроль симптомів, незважаючи на відповідну фармакотерапію відповідно до вказівок з дотриманням лікування в сезон алергії та / або зміна природного анамнезу алергії. Мобільна технологія може набути важливого значення для стратифікації пацієнтів (біомаркер "mHealth").
5. Демонстрація ефективності та безпеки продукту за допомогою відповідних випробувань.
6. Спільне прийняття рішень: уподобання пацієнта (та опікуна) є важливою складовою.

Запропоновано алгоритм високоточного лікування при алергічних захворюваннях (рис. 4) [58, 88]. В деяких випадках АІТ можна запропонувати пацієнтам, серед яких АР контролюється фармакотерапією, наприклад, у тих, у кого може розвинути астма, спричинену грозою [90, 91]. АІТ також слід враховувати навіть при помірному АР, особливо (але не обов'язково) у пацієнтів, які мали загострення астми під час пилового сезону та мешкають у регіонах, що перебувають у зоні ризику.

Рисунок 4. Алгоритм високоточного лікування за допомогою АІТ (адаптовано з [58] та [88])

3.5.2. Риніт і ринкон'юнктивіт у підлітків і дорослих

Вказівки та різні твердження експертів з фармако-терапії АР зазвичай пропонують підхід, узагальнений у Графі 1 [11-13]. Всі рекомендовані ліки вважаються безпечними у звичайному дозуванні, за винятком пероральних Н1-антигістамінних препаратів першого покоління та внутрішньом'язових кортикостероїдів де-по, яких слід уникати [48].

Для управління покровою та понижувальною ді-яльністю, MACVIA розроблено простий алгоритм (рис. 26) [16].

3.5.3. Астма у підлітків і дорослих

АІТ не слід розглядати як варіант лікування для тяжких та / або неконтрольованих випадків астми [92]. Біологічні препарати при тяжкій астмі та АІТ при алер-гічних захворюваннях націлені на дві різні групи насе-лення.

Алгоритм для астми ще не розроблено. GINA (Global Initiative for Asthma) схвалила застосування сублінгвальної імунотерапії при астмі від пилового кліща [93]. Згідно з характеристикою продукту сублін-гвальної імунотерапії від пилового кліща [94], (i) у па-цієнта не повинно було вираженого загострення аст-ми протягом останніх 3 місяців від початку АІТ, (ii) у пацієнтів з астмою та гострими інфекціями дихальних шляхів, початок лікування слід відкласти до тих пір, поки інфекція не припиниться; (iii) АІТ не показана для лікування загострень, і пацієнтів необхідно повідомити про необхідність негайно звернутися до лікаря, як-що астма раптово загострилася, (iv) АІТ від пилового кліща слід застосовувати як доповнюючу терапію, а зменшення контролерів астми повинно здійснюватися поступово під наглядом лікаря відповідно до керівних рекомендацій.

Жоден інший продукт АІТ не затверджений в ЄС як основний показник астми.

3.5.4. Мультиморбідність

Мультиморбідність, тобто співіснування більше одного алергічного захворювання у одного і того ж пацієнта, дуже часто зустрічається при алергічних за-хворюваннях, і понад 85% пацієнтів з астмою також страждають від АР. З іншого боку, лише 20-30% хво-рих на АР страждають на астму. Мультиморбідність АР підвищує ступінь тяжкості астми [95]. АІТ може кон-тролювати АР, кон'юнктивіт та мультиморбідність астми. В умовах проведення сублінгвальної імуноте-рапії алергеном пилового кліща [94] мультиморбід-ність була визнана показанням до цього методу ліку-вання.

3.5.5. Діти

АІТ ефективна серед дітей [96] і може мати трива-лий ефект після припинення [97]. Нещодавно прове-дене дослідження сублінгвальної імунотерапії [98], дослідження підшкірної імунотерапії (пилон) [99] та метааналіз [100] надали деякі докази того, що АІТ може відтермінувати або запобігти появі астми у дітей з ринітом. Однак метааналіз показав обмежений ско-рочений короточасний ризик розвитку астми з неяс-ною користю на більш тривалий термін [100]. Таким чином, АІТ можна розпочати у дітей із середньою та важкою формами АР, яка не контролюється фармако-терапією. У дітей, які не страждають на астму, слід враховувати можливість запобігання виникненню аст-ми, хоча для конкретних показань потрібно більше досліджень [49].

3.5.6. Алергенна імунотерапія у дорослих віко-вих категорій

Імунологічні та алергічні характеристики літніх па-цієнтів з алергією відрізняються від характеристик у людей середнього віку. Обмежені дослідження свід-чать, що АІТ може бути ефективним методом у цій популяції [101], однак для конкретного висновку потр-ібно більше даних.

3.6. Додаток mHealth у підході до АІТ

Стратифікацію пацієнтів можна полегшити за допомогою електронних щоденників, отриманих за допомогою мобільних телефонів [15, 102] або інших додатків mHealth. Після однорічного обстеження ліка-рі можуть оцінити (i) наявність середньотяжкої-тяжкої неконтрольованої хвороби, (ii) чи симптоми пов'язані з сезоном пилку або іншим впливом алергенів, (iii) чи досягнуто дотримання фармакологічного лікування, (iv) тривалість неконтрольованих симптомів та (v) вплив на продуктивність роботи чи навчання. Елект-ронна система підтримки клінічних рішень може в майбутньому допомогти стратифікації пацієнтів з ме-тою АІТ [17].

Спостереження за пацієнтами, які проходять АІТ: Такий же підхід може бути запропонований і для подальшого спостереження за пацієнтами, які прохо-дять АІТ, для оцінки його ефективності [103].

Висновки

АІТ – ефективне лікування алергічних захворю-вань, викликаних інгаляційними алергенами. Однак її використання, як правило, слід обмежувати лише се-ред ретельно відібраних пацієнтів, які не реагують на фармакотерапію відповідно до настанов, і для яких АІТ є ефективним та економічно доцільним варіантом лікування.

Література

1. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. Clin Transl Allergy. 2018;8:45.
2. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. Clin Transl Allergy. 2018;8:36.
3. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. BMJ. 1998;316(7125):133-7.
4. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark)2017.
5. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health Policy. 2018;122(1):4-11.
6. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). Eur Respir J. 2014;44(2):304-23.
7. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRIL report. Clin Transl Allergy. 2017;7:37.
8. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report

- of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49.
9. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682-8 e6.
 10. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-7.
 11. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
 12. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
 13. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511 e41.
 14. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy*. 2018;73(8):1622-31.
 15. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018;73(9):1763-74.
 16. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-74 e2.
 17. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640-53.
 18. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1):124-8.
 19. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
 20. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2581-7.
 21. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD)2013.
 22. "Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products", Food and Drug Administration, CDER. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. 2000.
 23. Allergic Rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2016 Clinical/Medical Revision 1. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. 2016.
 24. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(6):595-604.
 25. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol*. 2007;21(4):499-503.
 26. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1726-32.
 27. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalies H, Brubaker M, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):918-24.
 28. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, Jr., et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(3):221-9.
 29. Horak F, Ziegelmayer UP, Ziegelmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(1):151-7.
 30. Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1833-40.
 31. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(8):1346-55.
 32. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2019.
 33. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:47.
 34. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res*. 2015;2015:682503.
 35. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):21-6.
 36. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1246-54.
 37. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39.
 38. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Munter L, Phillips J, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018.
 39. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(6):340-53.
 40. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1-84.
 41. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-16.
 42. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-89.
 43. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1282-9 e10.

44. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):301-11.
45. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206.
46. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1-43.
47. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:25.
48. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindeslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-66.
49. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-45.
50. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy.* 2018;73(4):816-26.
51. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-98.
52. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(4):827-36.
53. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
54. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-43.
55. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-77.
56. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004;13(5):437-52.
57. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
58. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
59. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA, Wedi B, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy.* 2018;73(3):664-72.
60. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy.* 2018;73(1):64-76.
61. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008. 2008.
62. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):33.
63. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):29.
64. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L, et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;in press.
65. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
66. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-45.
67. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68(2):252-5.
68. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25 e5.
69. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-74. e1-74 e7.
70. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93-8.
71. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med.* 2013;107(3):361-7.
72. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:381-7.
73. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, Abengozar R, Alias C, Al-Baech A, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:1.
74. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):219-26.

75. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2018;1-9.
76. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):205-13.
77. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. *Allergologie.* 2016;39:381-8.
78. Kuehl BL, Abdunour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115595822.
79. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma.* 2018;55(6):684-94.
80. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy". *Allergy.* 2018.
81. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy.* 2014;69(6):708-18.
82. Finlay I, Egner W. Allergy--will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med.* 2010;103(11):430-1.
83. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy.* 2017;72(9):1297-305.
84. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Ostrem A, Stallberg B, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J.* 2010;19 Suppl 1:S1-20.
85. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):16-21.
86. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1-20.
87. Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):15.
88. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):31.
89. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
90. Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. *Respir Med.* 2017;132:146-8.
91. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, Zubrinich CM, van Zelm MC, Rolland JM, et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):126-8.
92. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(8):897-909.
93. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). *wms-GINA-2018-report-V13-002pdf.* 2018.
94. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency. https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf.2016.
95. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinovschi A, Janson C, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:13.
96. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy.* 2018.
97. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2018;5(3):275-90.
98. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):529-38 e13.
99. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):251-6.
100. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18-29.
101. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:43.
102. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy.* 2018;73(2):505-10.
103. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854-67.

Матеріал надійшов до редакції 09.09.2019.