

# АЛЕРГІЧНИЙ КОН'ЮНКТИВІТ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Алергічний кон'юнктивіт (АК) – поширений і часто недооцінений стан, який характеризується імунологічним запальним процесом на передній поверхні ока й істотно знижує якість життя пацієнтів. Його поширеність зростає протягом останніх десятиліть, що пов'язано з комбінованим впливом генетичних чинників, забруднення довкілля, змін у складі пилку рослин і урбанізації. За різними оцінками, хвороба виявляється в 10-40% загальної популяції, однак реальні цифри можуть бути вищими через значний рівень недіагностованості [1, 2].

Незважаючи на переважно доброякісний перебіг, АК нерідко поєднується з алергічним ринітом, атопічним дерматитом і бронхіальною астмою, утворюючи єдиний атопічний синдром. Недостатньо лікований або нелікований АК має прогресивний характер: від гострої фази зі свербіжем, гіперемією та хемозом до хронічного запалення з пошкодженням тканин унаслідок токсичного впливу метаболітів еозинофілів й інших медіаторів, що може мати незворотні наслідки для зору [3] (рис. 1).

Око є складним органом, кожна структура якого виконує специфічну імунологічну роль. Кон'юнктива та рогівка є зовнішніми структурами, що безпосередньо контактують з алергенами. У нормі тучні клітини локалізуються під епітелієм кон'юнктиви в поверхневому шарі власної пластинки, при АК їхня кількість разом з еозинофілами істотно зростає в кон'юнктиві [1] (рис. 2).

## КЛАСИФІКАЦІЯ Й ЕТІОЛОГІЯ

АК є гетерогенною групою захворювань. Відповідно до сучасної класифікації виділяють такі основні форми [2, 4]:

- *простий АК* – більшість випадків АК виникають унаслідок простого контакту алергену з поверхнею ока. Прості форми АК поділяються на три підтипи:
  - *гострий АК* – мінущий епізод із чіткою причинно-наслідковою картиною, виникає при контакті з алергеном: хімічним, косметичним тощо;
  - *сезонний АК* – найпоширеніша форма, загострення виникають переважно навесні та влітку (мають чітку сезонність) і зумовлені контактом з пилом дерев і трав, склад яких варіюється залежно від географічного регіону;



Рис. 1. Прогресивний вплив нелікованого АК на очну поверхню [3]



**Рис. 2. Поперечний зріз ока (анатомія ока) [1]**

- *цілорічний АК* – менш поширена, персистивна форма. Тригерами виступають алергени кліщів домашнього пилу, лупа тварин і спори грибків. При контакті алергену з поверхнею ока відбувається дегрануляція тучних клітин з вивільненням гістаміну й інших медіаторів запалення, саме гістамін визначає провідний симптом хвороби – свербіж очей;
- *весняний кератокон'юнктивіт (ВКК)* – хронічне запальне захворювання, патогенез якого включає IgE-опосередковану гіперчутливість і Т-клітинні імунні реакції. У теплих і сухих кліматичних зонах (Близький Схід, тропічна Африка, Середземномор'я) може набувати цілорічного характеру;
- *атопічний кератокон'юнктивіт (АКК)* – хронічна двобічна форма, тісно пов'язана з атопічним дерматитом (більш ніж у 90% випадків). Поєднує риси гіперчутливості I та IV типів [2];
- *гігантський папілярний кон'юнктивіт (ГПК)* – виникає внаслідок механічного подразнення кон'юнктиви контактними лінзами, очними протезами, швами або сторонніми тілами. Оскільки патофізіологія та підходи до лікування суттєво перетинаються з іншими формами алергічного ураження, ця нозологія включена до групи очних алергій [1, 6].

## КЛІНІЧНА КАРТИНА

### Прості форми АК

Провідними симптомами всіх форм АК є свербіж очей, сльозотеча та гіперемія кон'юнктиви. Виділення прозорі, водянисті. Симптоматика часто поєднується з проявами алергічного риніту [1, 2].

### Весняний кератокон'юнктивіт

ВКК маніфестує переважно навесні й характеризується вираженішою симптоматикою: густими

слизовими виділеннями, болем, світлобоязню, розмитістю зору та відчуттям стороннього тіла. Під час огляду виявляються гігантські сосочки на верхній тарзальній кон'юнктиві, жовто-білі крапки на лимбі (крапки Горнера) або кон'юнктиві (крапки Трантаса), зморшки на нижній повіці (лінії Денні – Моргана), утворення псевдомембрани на верхній повіці [2, 5].

### Атопічний кератокон'юнктивіт

АКК вирізняється цілорічним, хронічним перебігом. Симптоми – біль, світлобоязнь, відчуття стороннього тіла – менш інтенсивні, ніж у разі ВКК, проте стійкіші. Характерними є виражені зміни повік і періорбітальної шкіри (ліхенізація, ектропіон, лінії Денні – Моргана, симптом Гертога – відсутність зовнішньої третини брів) [2].

### Гігантський папілярний кон'юнктивіт

На відміну від простих форм АК, ГПК схильний до прогресування з формуванням тяжчої та стійкішої симптоматики. Хворі скаржаться на наростання свербіжу, трансформацію виділень із прозорих водянистих у густі слизові, а також на біль, гіперемію, непереносимість контактних лінз, затуманення зору та виражене відчуття стороннього тіла. Характерно, що симптоми посилюються після зняття контактних лінз, а не під час їх носіння. При огляді – гігантські сосочки на верхній тарзальній кон'юнктиві, відкладення на лінзах [2, 6].

## ДІАГНОСТИКА

Діагноз АК встановлюється переважно клінічно на підставі анамнезу й огляду. За підозри на ушкодження рогівки виконується флуоресцеїнова проба. Шкірне прик-тестування або визначення специфічних IgE доцільне для ідентифікації тригерних алергенів. За підозри на контактну реакцію уповільненого типу (екзематозний блефарит, блефарокон'юнктивіт)

показано патч-тестування; серед найпоширеніших тригерів – бензалконію хлорид і тимеросал [2, 3].

Диференційна діагностика охоплює вірусний і бактеріальний кон'юнктивіт, синдром сухого ока, блефарит і контактний алергічний блефарокон'юнктивіт.

### ЛІКУВАННЯ

Незалежно від форми АК потрібно мінімізувати контакт з алергеном: носити сонцезахисні окуляри, зволожувати повітря вдома, обмежувати перебування надворі в години максимального пилкування, уникати макіяжу та контактних лінз у гострий період. Пацієнтів слід переконати не терти очі, оскільки механічне подразнення посилює дегрануляцію тучних клітин. Холодні компреси та замітники сльози зменшують дискомфорт і вимивають алергени з кон'юнктивального мішка [2].

#### Фармакотерапія: ступінчастий підхід

Медикаментозна терапія АК будується за ступінчастим принципом залежно від ступеня тяжкості та форми хвороби. На першому ступені застосовуються замітники сльози, при недостатній ефективності – стабілізатори тучних клітин та/або антигістамінні краплі. У тяжких випадках підключають топічні кортикостероїди під наглядом фахівця. При системних симптомах розглядається пероральна антигістамінна терапія [1, 2].

Стабілізатори тучних клітин пригнічують дегрануляцію тучних клітин і є ефективними при тривалому застосуванні. Їхнім суттєвим недоліком є відсутність миттєвої дії: для досягнення максимального ефекту потрібні тижні регулярного використання, що обмежує їх застосування під час гострих епізодів.

Топічні антигістамінні препарати забезпечують швидке полегшення свербіж та гіперемії. Поєднання антигістамінної та мембраностабілізуючої дій в одному препараті стало важливим кроком у терапії, оскільки дає змогу одночасно впливати на гострі симптоми й запобігати подальшому вивільненню медіаторів запалення.

Топічні кортикостероїди призначаються при тяжких загостреннях і кератопатії, короткими курсами, зі спостереженням лікаря.

Імуномодулятори (циклоспорин, такролімус) призначаються при рефрактерних до стероїдів формах ВКК й АКК. Ефект розвивається протягом 6 тижнів [2].

#### Місце олопатадину в терапії алергічних захворювань очей: фармакологічні особливості та клінічне значення

##### Механізм дії та фармакологічний профіль

Олопатадину гідрохлорид є офтальмологічним препаратом з подвійним механізмом дії, що поєднує

потужний селективний антагонізм  $H_1$ -гістамінових рецепторів зі стабілізацією тучних клітин кон'юнктиви. Саме ця подвійна дія відрізняє олопатадин від «чистих» антигістамінних засобів або монопрепаратів – стабілізаторів тучних клітин.

Механізм антагонізму  $H_1$ -рецепторів: олопатадин конкурентно блокує  $H_1$ -рецептори кон'юнктиви та повік, тим самим запобігаючи зв'язуванню гістаміну й розвитку свербіж, гіперемії, хемозу та набряку. На відміну від антагоністів  $H_1$ , що діють лише після дегрануляції тучних клітин, мембраностабілізуюча дія олопатадину запобігає самій дегрануляції – вивільненню не лише гістаміну, а й простагландинів, лейкотрієнів і триптази [7]. Крім того, олопатадин пригнічує хемотаксис і активацію еозинофілів – клітин, що беруть участь у хронічному алергічному запаленні (в дослідженнях *in vitro*) [8].

Важливою характеристикою молекули також є краща суб'єктивна переносимість олопатадину – менший дискомфорт після інстиляції [9].

Базова форма олопатадину, 0,1% розчин, призначається двічі на день. Порівняно з іншими антигістамінними очними краплями олопатадин демонструє переваги за швидкістю настання ефекту та суб'єктивним комфортом.

Дослідження Aguilar (2000) показало, що олопатадин 0,1% зменшував свербіж уже через 30 хвилин після першої інстиляції, а вища частка пацієнтів відзначала поліпшення та кращу комфортність інстиляції порівняно з кетотифеном фумаратом 0,05% [9].

Порівняно зі стабілізаторами тучних клітин олопатадин продемонстрував суттєву перевагу над недокромілом натрію в дослідженні Butrus і співавт. (2000): одна крапля олопатадину виявилася ефективнішою, ніж 29 крапель недокромілу натрію при провокаційному тесті ( $p < 0,001$ ). Препарат також оцінювався пацієнтами як значно комфортніший [10]. Перевага перед монопрепаратом кромоглікату натрію 2% підтверджена в міжнародному рандомізованому дослідженні за участю групи Katelaris і співавт. [11].

Важливими є результати порівняльного дослідження олопатадину та лотепреднолу (кортикостероїд): олопатадин виявився ефективнішим щодо зменшення гострих симптомів сезонного АК (свербіж, гіперемія). Водночас у групі лотепреднолу зафіксовано статистично значуще підвищення внутрішньоочного тиску вже через 2 тижні застосування ( $p < 0,001$ ), що підкреслює переваги олопатадину з погляду безпеки [12].

Тривале застосування 0,1% розчину олопатадину (10 тижнів) показало поступове та стійке зниження балів свербіж та гіперемії: з 3,55 до 1,63 за шкалою



## ТОПІЧНИЙ АНТИГІСТАМІННИЙ ПРЕПАРАТ

олопатадину гідрохлорид

## ІНТРАНАЗАЛЬНИЙ КОРТИКОСТЕРОЇД

мометазону фуроат



# ОБҐРУНТОВАНИЙ КОНТРОЛЬ НАД СИМПТОМАМИ АЛЕРГІЧНОГО РИНОКОН'ЮНКТИВІТУ<sup>1-5</sup>

До **90%** пацієнтів з **АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ** можуть мати симптоми **АЛЕРГІЧНОГО КОН'ЮНКТИВІТУ**<sup>1,2</sup>

(свербіж і почервоніння очей, слезотеча, набряклість повік)



- Усуває назальні прояви алергічного риніту
- Нейтралізує гістамініндуковані очні симптоми (свербіж, слезотечу, почервоніння...)
- Має протизапальну активність як у ранній, так і у пізній стадії алергічної реакції
- Впливає на назальні гістамініндуковані симптоми, потрапляючи до нососльозного каналу

1. Iordache A. et al. Rom J. Ophthalmol. 2022; 66(1): 8-12 (doi: 10.22336/rjo.2022.3). 2. Williams D.C. et al. World Allergy Organ J. 2013; 6(1): 4 (doi: 10.1186/1939-4551-6-4). 3. Bernstein JA et al. JAMA. 2024; 331(10): 866-877 (doi: 10.1001/jama.2024.0530). 4. Spangler D.L. et al. Clin Ther. 2003; 25(8): 2245-67 (doi: 10.1016/s0149-2918(03)80217-5). 5. Chin J. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151AB106 (doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.338).

**Акімба (Akimba).** Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. **Діюча речовина:** олопатадин; 1 мл розчину містить олопатадину 1 мг (у вигляді гідрохлориду). Лікарська форма. Краплі очні, розчин. Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування в офтальмології. Протинабрякові та антиалергічні засоби. Код АТХ S01G X09. **Показання.** Для лікування сезонних алергічних кон'юнктивітів. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до олопатадину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Тільки для офтальмологічного застосування. У кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) слід закапувати по 1 краплі лікарського засобу 2 рази на добу (з інтервалом у 8 годин). У разі необхідності лікування може тривати до 4 місяців. **Упаковка.** По 5 мл у флаконі-крапельниці, по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАЛКАНФАРМА-РАЗГРАД АД. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Бул. Априлско востаніє 68, Разград 7200, Болгарія. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушнз АГ. Місцезнаходження заявника. Отенбахгассе 26, Цюрих CH-8001, Швейцарія.

**Флікс (Flix).** Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. **Склад, діюча речовина:** мометазону фуроат; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуоату оногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуоату. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Показання.** Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 3 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і важкого перебігу рекомендується розпочати за 4 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих (у тому числі літнього віку) і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів, включаючи закладеність носа та втрату нюху, у пацієнтів віком від 18 років. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Орхан Газі Махаллеші, Тунч Джаддесі №3, Есенюрт, Стамбул, Туреччина. **Заявник.** Дельта Медікел Промоушнз АГ. Місцезнаходження заявника Отенбахгассе 26, Цюрих CH – 8001, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтеся: 08132, Україна, м. Вишневе, Чорновола 43, тел. +38 044 593 33 55, моб. 050 355 74 48. DMUA.AKFLX.26.04.01.

оцінювання свербіж. Жодних небажаних реакцій за весь період спостереження зафіксовано не було [13]. У подвійно сліпому рандомізованому дослідженні (131 пацієнт, 10 тижнів) олопатадин 0,1% двічі на день перевершував плацебо в контролі як очних, так і носових симптомів АК та ринокон'юнктивіту [14].

Наявна доказова база свідчить про високу клінічну ефективність олопатадину гідрохлориду, що в більшості порівняльних досліджень не поступається або перевершує інші топічні протиалергічні засоби, зокрема монопрепарати – стабілізатори тучних клітин, що пояснюється його подвійним механізмом дії.

### Профіль безпеки та переносимість

Олопатадин характеризується сприятливим профілем безпеки при місцевому застосуванні. Системна біодоступність після закрапування в очі є мінімальною: концентрація в плазмі крові зазвичай нижча за поріг кількісного визначення (<0,5 нг/мл) при стандартних режимах дозування. Це суттєво відрізняє місцеву форму від системних антигістамінних засобів, що можуть спричинити седацію й антихолінергічні ефекти [13].

Сприятливий профіль безпеки олопатадину підтверджується й регуляторними рішеннями: в лютому 2020 року Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) перевела обидві форми (0,1 та 0,2%) з рецептурного до безрецептурного відпуску, що свідчить про визнання їхньої безпеки для самостійного застосування під наглядом фармацевта (FDA OTC switch, 2020).

### Місце олопатадину в терапевтичному алгоритмі

З огляду на описані характеристики олопатадин, як представник групи топічних препаратів з подвійним механізмом дії, посідає важливе місце в лікуванні АК. При сезонних і цілорічних АК

препарати цієї групи розглядаються як терапія вибору: поєднання антигістамінного та мембраностабілізуючого ефектів забезпечує як швидке купіювання симптомів, так і превентивний контроль алергічного запалення.

Початкова фармакотерапія ВКК й АКК також охоплює топічні антигістамінні препарати з мембраностабілізуючою дією (зокрема олопатадин) зазвичай у поєднанні зі штучною сльозою до призначення топічних кортикостероїдів або імуномодуляторів за рефрактерного перебігу. При ГПК олопатадин застосовується аналогічно іншим формам АК після усунення механічного подразника [2].

## ВИСНОВКИ

АК є поширеним, клінічно гетерогенним захворюванням, що потребує диференційованого підходу залежно від форми та ступеня тяжкості. Правильна верифікація підтипу визначає стратегію лікування та прогноз для пацієнта.

У сучасному арсеналі засобів для лікування алергічних захворювань ока олопатадину гідрохлорид займає важливе місце завдяки подвійному механізму дії. Поєднання селективного антагонізму H<sub>1</sub>-рецепторів зі стабілізацією тучних клітин кон'юнктиви, пригніченням вивільнення медіаторів запалення та гальмуванням еозинофільної активності забезпечує препарат високу клінічну ефективність, підтверджену в клінічних дослідженнях, включно з рандомізованими контрольованими випробуваннями та довгостроковими спостереженнями.

Швидкий початок дії, тривалість ефекту, сприятливий профіль безпеки та відсутність ризику підвищення внутрішньоочного тиску, притаманного кортикостероїдам, роблять олопатадин обґрунтованим вибором у лікуванні простих форм АК, а також компонентом початкової терапії тяжких персистивних форм.

### Література

1. Dupuis P., Prokopich C.L., Hynes A., Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16: 5.
2. Baab S., Le P.H., Gurnani B., Kinzer E.E. Allergic conjunctivitis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan 26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448118.*
3. Bielory L., Delgado L., Katelaris C., et al. ICON Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2019; 124: 118-134.
4. Leonardi A., Castegnaro A., Valerio A.L., Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a sample of 17,919 patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (5): 482-488.
5. Bielory L., Meltzer E.O., Nichols K.K., et al. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (5): 408-420.
6. Donschik P.C. Giant papillary conjunctivitis. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1994; 92: 687-744.
7. Abelson M.B., Gomes P.J. Olopatadine 0.2% ophthalmic solution: the first ophthalmic antiallergy agent with once-daily dosing. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4 (4): 453-461.
8. Cook E.B., Stahl J.L., Lowe L., et al. Olopatadine inhibits anti-IgE-stimulated conjunctival mast cell upregulation of ICAM-1 expression on conjunctival epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87 (5): 424-429.
9. Aguilar A.J. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with olopatadine hydrochloride 0.1% versus ketotifen fumarate 0.05%. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 230: 52-55.
10. Butrus S., Greiner J.V., Discepolo M., Finegold I. Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. *Clin. Ther.* 2000 Dec; 22 (12): 1462-1472. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83044-1. PMID: 11192137.
11. Katelaris C.H., Ciprandi G., Missotten L., Turner F.D., Bertin D., Berdeaux G.; International Olopatadine Study Group. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin. Ther.* 2002 Oct; 24 (10): 1561-1575. doi: 10.1016/s0149-2918(02)80060-1. PMID: 12462286.
12. Berdy G.J., Spangler D.L., Bensch G., et al. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine HCl 0.1% ophthalmic solution and loteprednol etabonate 0.2% ophthalmic suspension. *Clin. Ther.* 2000; 22 (12): 1462-1472.
13. Uchio E. Treatment of allergic conjunctivitis with olopatadine hydrochloride eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2008 Sep; 2 (3): 525-531.
14. Abelson M.B., Turner D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Clin. Ther.* 2003 Mar; 25 (3): 931-947. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80115-7. PMID: 12852709.