

- Вихід з антропоцену: здоров'я людини та здоров'я планети у XXI столітті
- Гіперсенситивний пневмоніт: сучасні концепції патогенезу, діагностики та лікування
- Невідкладне лікування анафілаксії: оновлена клінічна настанова Реанімаційної ради Великої Британії

Кларитин® — оригінальний лоратадин,



неседативний антигістамінний засіб, що допомагає пацієнтам боротися з симптомами алергічного риніту та кропив'янки



**Один прийом
на добу**



**Тривалість
ефекту — 24 години**



**Не викликав сонливості
у 98,8% користувачів¹**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кларитин®, таблетки по 10 мг. РПН:UA/10060/01/01. <http://www.drhz.com.ua/>
Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Кларитин® таблетки РПН:UA/10060/01/01 від 08.05.2019. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією, що додається до лікарського засобу.
ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал 4-Б

Засновники: Всеукраїнське громадське об'єднання «Асоціація алергологів України»,
Всеукраїнський освітній проєкт «Життя без алергії»
Випускається з лютого 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

С.В. Зайков (президент ВГО
«Асоціація алергологів України»,
професор кафедри фтизіатрії
і пульмонології
Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика,
доктор медичних наук)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Д. Бабаджан (м. Харків)
В.Д. Барзилович (м. Київ)
Л.В. Беш (м. Львів)
А.Є. Богомолів (м. Вінниця)
Б.Я. Булеза (м. Ужгород)
І.В. Гогунська (м. Київ)
Є.М. Дитятковська (м. Дніпро)
О.С. Єрмак (м. Харків)
І.А. Кадіна (м. Чернігів)
О.В. Катілов (м. Вінниця)

Х.О. Ліщук-Якимович (м. Львів)
М.А. Ликова (м. Київ)
М.Т. Макуха (м. Київ)
О.О. Наумова (м. Київ)
С.М. Недельська (м. Запоріжжя)
В.І. Осінцева (м. Одеса)
Л.І. Романюк (м. Київ)
Т.Р. Уманець (м. Київ)
В.Є. Хоменко (м. Київ)
Т.М. Янчук (м. Рівне)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 12.09.2023 р.
Наклад 200 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

максимум терапевтичного ефекту в межах першої години після прийому
виражена протисвербіжна дія



*Розчин для ін'єкцій Супрастин® можуть вводити лікар або медична сестра. Розчин Супрастин® вводять внутрішньом'язово. При гострих, тяжких алергічних реакціях рекомендовано розпочинати лікування з внутрішньовенного введення Супрастину®, потім переходити на внутрішньом'язове або пероральний прийом таблеток. Тривалість лікування визначає лікар. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.
Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



У номері:

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

- 12 Шлях від прецизійної медицини до персоналізованої медичної допомоги при алергії та астмі

ALLERGYREVIEW

- 5 Вихід з антропоцену: здоров'я людини та здоров'я планети у XXI столітті
- 44 Алергічний кон'юнктивіт: офтальмологічні аспекти, принципи лікування
- 66 Невідкладне лікування анафілаксії: оновлена клінічна настанова Реанімаційної ради Великої Британії
- 71 Застосування левоцетиризину при лікуванні алергічних захворювань у дітей

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 14 Особливості клінічної фармакології у вагітних і безпека застосування у них антигістамінних препаратів
- 32 Монтелукаст у педіатричній популяції: невропсихіатрична безпека (огляд доказових даних)
- 61 Застосування Кверіксу (комбінації високодоступного кверцетину і цинку) як ADD-ON до базисної терапії алергічного риніту та бронхіальної астми

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 21 Гіперсенситивний пневмоніт: сучасні концепції патогенезу, діагностики та лікування
- 26 Атопічний дерматит: вибір пробіотичного штаму та порівняння ефективності пробіотиків і синбіотиків

КОНСЕНСУС

- 38 Міжнародний алергологічний і ринологічний консенсус: алергічний риніт (2023)

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- 59 Кропив'янка й ангіоневротичний набряк як дебют системної алергічної патології



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

ВИХІД З АНТРОПОЦЕНУ: ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ТА ЗДОРОВ'Я ПЛАНЕТИ У ХХІ СТОЛІТТІ



Люди – це частина природи, тому здоров'я людини не можна відділяти від здоров'я довкілля.

Наростання поширеності хвороб тісно пов'язано з деградацією та руйнуванням екосистем різних масштабів, а подолання пандемії хронічних неінфекційних хвороб неможливе без усунення глибокого екологічного дисбалансу.

Дослідники алергічних захворювань (АЗ) були одними з перших науковців, які виявили зв'язки між екологією довкілля, включаючи втрату біорізноманітності, та зростанням схильності до імунітопатологічних станів. Для покращення розуміння цих зв'язків запропоновано концепцію здоров'я планети, яка дає можливість зрозуміти взаємозалежність стану здоров'я окремих людей, спільнот і екосистем: несприятливі зміни довкілля впливають на особисту екологію, включаючи мікробіом людини. Відомо, що склад і функції мікробіому асоціюються з виникненням неінфекційних хвороб через ланки імунної та метаболічної дисрегуляції протягом усього життя людини. Такий несприятливий зсув екології на всіх можливих рівнях називають дисбіотичним дрейфом, наявність якого зумовлює потребу в нових екологічних підходах, спрямованих на відновлення балансу, симбіозу, мутуалізму й реципрокних зв'язків між усіма живими організмами та довкіллям.

Створені людьми системи та структури (темно-синій колір) мають глибокий вплив на оточення людей, відповідно, впливаючи на їхнє здоров'я (внутрішні кола) та на здоров'я більших, глобальних систем (зовнішні кола).

Для підтримки здоров'я планети в основі способу життя людства мають лежати зв'язки між людьми

та природою, що відповідає картині світу традиційних культур корінного населення. Вірування таких культур ґрунтуються на тому, що втручання в природні системи та ритми безпосередньо негативно впливає на добробут людини не лише на матеріалістичному, а й на духовному рівні. На жаль, домінувальна культура західного світу недооцінює та навіть відкидає реципрокні зв'язки з природою, коли людина не лише отримує, а й віддає.

Уперше повідомлення про порушення балансу й реципрокні зв'язки між екологією та здоров'ям людини з'явилися в 1960-х рр. За кілька тижнів до першої висадки астронавтів на Місяць мікробіолог Рене Дюбо (1901-1982) виголосив промову на щорічній конференції Американської академії алергії (тепер – Американська академія алергії, астми й імунології, AAAAI), в якій зауважив, що алергію можна вважати відображенням здоров'я планети. Дюбо вже тоді застерігав науковців про несприятливі довгострокові ефекти зловживання антибіотиками й санітазерами, деградації довкілля та втрати біорізноманіття. Він навіть спрогнозував пандемію фізичних і психічних хвороб як віддалений наслідок глобальної урбанізації, нездорового способу життя та порушень балансу довкілля. Висловлюючи думку, що потужна діяльність людини шкодить

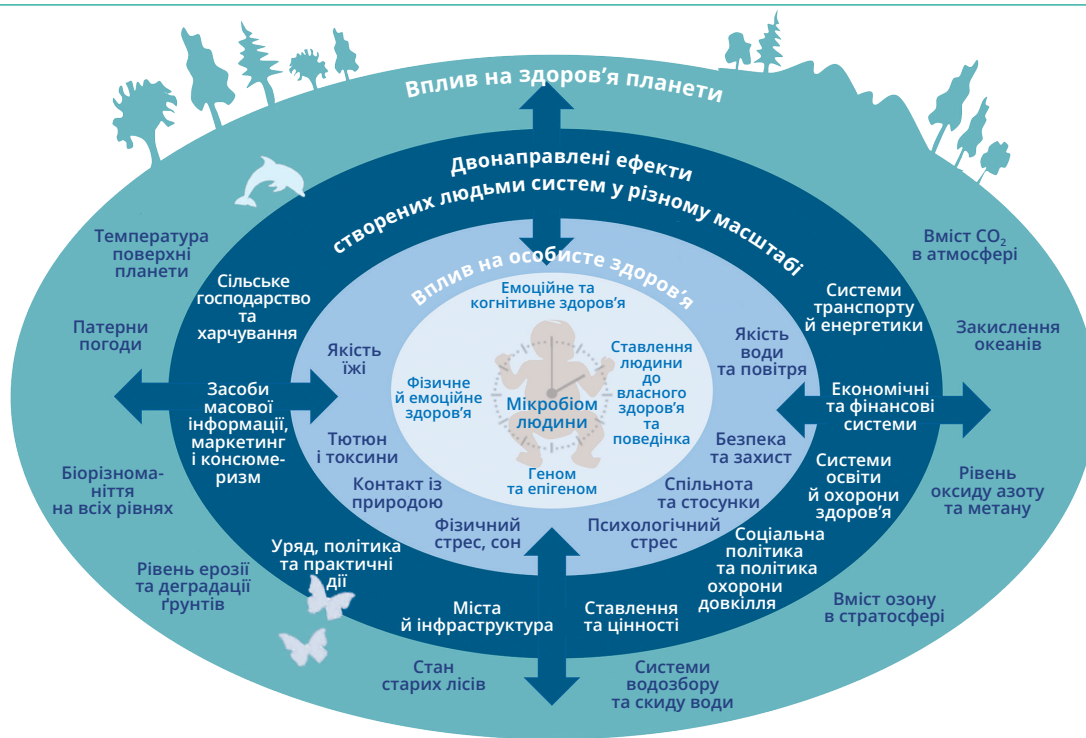


Рис. 1. Двонаправлені зв'язки стану здоров'я людей, локацій і всієї планети

здоров'ю людей і стану екосистем і планети, Дюбо повідомив, що в центрі вирішення цієї проблеми – фах лікаря-алерголога, і закликав цих спеціалістів вийти за вузькі рамки алергології, орієнтованої на хвороби, та розглянути зв'язок цієї галузі з іншими напрямками медицини, а також соціологією, психологією, антропологією й екологією.

Відтоді дослідники в галузі алергології перебувають у авангарді відкриттів, які стосуються впливу довкілля на розвиток імунної системи та виникнення хвороб запального характеру. Технологічний прогрес дав змогу зрозуміти механізми впливу довкілля на здоров'я людини, й основним із цих механізмів є вплив на мікробіом. Нещодавня гіпотеза епітеліального бар'єра додала до парадигми впливу екології на людину нові поняття. Ця гіпотеза свідчить, що всі токсини (розчинники, ферменти й емульсифікатори обробленої їжі, мікропластик, наночастинки, побутова хімія, частинки, що забруднюють повітря) порушують цілісність епітеліального бар'єра, провокуючи мікробний дисбіоз, який, своєю чергою, спричиняє розвиток низки запальних захворювань. Існує також теорія, що кінцеві продукти глікації, які містяться в значній частині сучасних харчових продуктів, імітують природні сполуки-аларми. Ці сполуки подають організму хибні сигнали про потребу в активації вродженої імунної відповіді, збільшуючи частоту неінфекційних хвороб.

Немає сумнівів, що саме екологічний дисбаланс призвів до експоненційного зростання захворюваності на АЗ у другій половині XX століття. Теперішні

екологічні проблеми вимагають від людства комплексного підходу з розумінням мутуалістичних зв'язків між людиною та природою.

Здоров'я планети та взаємозалежність усіх живих систем



Здоров'я планети – це більше, ніж відсутність змін клімату та підтримка біорізноманіття. За визначенням, здоров'я планети – це взаємопов'язана життєздатність усіх природних і антропогенних екосистем (соціальних, політичних та інших), а це означає, що здоров'я людства є невід'ємною складовою здоров'я природних систем біосфери Землі. Концепція здоров'я планети покликана усунути штучно створений поділ глобального здоров'я на окремі сфери: здоров'я людей (і кожної окремої людини), локацій (біосферних ніш і спільнот) і планети загалом, оскільки охоплює всі рівні – від глобальних систем до субклітинних процесів у кожному живому організмі.

Іще одним завданням цієї концепції є створення наукових рішень актуальних проблем так званого антропоценового синдрому, а саме пандемії неінфекційних хвороб і психічних розладів, надмірного споживання, поширення оброблених рафінованих продуктів, наростання бідності та класового розшарування суспільства (яке проявляється, зокрема, відмінностями в доступі до медичної допомоги), руйнування довкілля, кліматичних змін тощо. Розглядаючи хвороби крізь призму здоров'я



Рис. 2. Концепція процвітання – це більше, ніж відсутність хвороб

планети, лікар має замислюватися про те, який глобальний результат дасть лікування, та дбати не просто про усунення хвороби, а про процвітання кожного окремого організму та людства загалом.

З огляду на концепцію здоров'я планети ми повинні розглядати кожного пацієнта як багатовидовий комплекс живих організмів, у якому на кожну клітину організму людини припадає мікробна клітина. Мікробіом людини продукує корисні метаболіти, здатні впливати на низку аспектів здоров'я, в тому числі психічного. І навпаки, мікробіом кожної людини відображає її поведінку та довкілля.

Глобальні екосистеми складаються з численних менших систем, які є взаємопов'язаними та взаємозалежними, проте залишаються окремими й унікальними. Це обумовлює потребу в локальних рішеннях для локальних спільнот із врахуванням біокультурного різноманіття й особливостей довкілля. Наприклад, примусове переміщення людей і втрата доступу до традиційної їжі має несприятливий вплив на здоров'я у вигляді збільшення поширеності цукрового діабету й інших хронічних неінфекційних хвороб, що може відображати фонові зміни мікробіому.

*Мікробіом як медіатор
і вимір нездорових систем*



Вивчення мікробіому дає змогу виявити зв'язки між здоров'ям окремої людини та здоров'ям

на громадському й планетарному рівні. Показано, що на мікробіом впливає не лише надмірне призначення антибіотиків, а й низка інших чинників із боку довкілля, як-от забруднення повітря, вплив токсинів, психологічні стреси, вживання надмірно обробленої їжі та кінцевих продуктів глікації, емульсифікаторів і фталатів, розлади сну, вживання тютюновмісних продуктів, сидячий спосіб життя, зловживання алкоголем. Часто ці чинники найбільше впливають на маргіналізовані популяції, причому не по одному, а в комбінації. Нещодавні дослідження виявили, що низький соціоекономічний статус асоціюється зі зниженим різноманіттям мікробіоти ротової порожнини та випорожнень, що може слугувати підґрунтям виразнішої імуні-метаболічної дисрегуляції та потужнішого тягаря неінфекційних хвороб. Цей тягар додатково посилює нестача чи повна відсутність у раціоні захисних компонентів, які сприяють формуванню здорового мікробіому, – харчових волокон, ω_3 -жирних кислот, вітаміну D тощо.

Отже, дисбіотичний дрейф, зумовлений прогресом і так званою вестернізацією способу життя, відображає несприятливий вплив чинників довкілля та нездорових поведінкових звичок на мікробіом людини. Нерідко людей звинувачують у неправильному виборі стосовно тих звичок, які легко модифікувати, але такі звинувачення не враховують нерівність можливостей, нав'язливий переконливий маркетинг і надмірний тягар шкідливостей

Суспільні структури та цінності

- Містобудування
- Політика стосовно продуктів харчування
- Якість води, повітря та ґрунту (включаючи їхній мікробіом)
- «Зелена» та «блакитна» інфраструктури
- Політика щодо довкілля та соціальна політика

Можливості формування здорової поведінки та вибору на користь здоров'я

- Харчування
- Доступність спорту
- Хобі, креативність
- Осмисленість, духовність
- Зв'язок із природою

«Зелена» економіка

- Рішення, які враховують стан довкілля
- «Зелені» інвестиції та фінансування підтримки належного стану довкілля
- Залучення громад
- Осмислені дії з надією на краще



Рис. 3. Переваги рішень, які беруть до уваги природу

Примітка: поняття «блакитна інфраструктура» характеризує стан водойм в умовах міста.

у маргіналізованих суспільствах, де все довкілля має більший потенціал сприяння дисбіозу та розвитку запальних процесів. Низький соціоекономічний статус асоціюється з більшим ризиком психологічних стресів, порушеннями циркадних ритмів, гіршою доступністю свіжих продуктів водночас із більшою доступністю фастфудів, вищими показниками забруднення повітря та рівня шуму. В експерименті навіть показано, що штучна провокація в людини відчуття бідності та власної дискримінації здатна сприяти вибору несприятливих для здоров'я харчових продуктів.

Нові можливості «зелених» рішень

Відомо, що неінфекційні хвороби є багатофакторними. Хоча велику роль у їх розвитку відіграє генетична схильність, глобальний спалах хронічних неінфекційних патологічних станів можна пояснити лише складними змінами довкілля. Завданням науки є з'ясування взаємозв'язків між низкою екологічних чинників і здоров'ям людини, прогнозування відповіді організму людини на стан довкілля та формування рішень, здатних забезпечити процвітання всіх рівнів глобальної екосистеми.

Проводячи подальшу роботу у сфері здоров'я планети, слід акцентувати увагу на природі, «зеленій» інфраструктурі, збільшенні вживання місцевих свіжих продуктів, відновленні біорізноманіття.

Вивчення цінностей, ідеологій і поведінки окремих людей і соціальних груп дасть змогу сформуванню стратегію дій, оптимальну для забезпечення й підтримки здоров'я планети, та розвинути в людей емоційний інтелект і сприйняття себе громадянами планети. Що стосується парадигми здоров'я, то вона має зміститися від моделі, орієнтованої на подолання хвороб, до моделі, орієнтованої на підтримку стійкого процвітання всіх людей і всіх локацій планети.

Рішення, що братимуть до уваги природу, зможуть покращити і стан здоров'я людей, і екологічний стан планети (рис. 3). Європейська комісія визнає, що такі рішення є економічно доцільними, оскільки одночасно надають переваги і для людей, і для природи. Навіть на локальному рівні створення «зеленого» середовища в громаді надає численні переваги для фізичного та психічного здоров'я, а також знижує злочинність і рівень насилля загалом.

Показано, що регулярний контакт із природою покращує поведінкові звички, наприклад, у міській популяції асоціюється зі здоровішим патерном харчування, що в довгостроковій перспективі може впливати на здоров'я. Такі закономірності можуть стати підґрунтям для використання незаслужено недооцінених «зелених» призначень – фізичних навантажень на природі, осмисленого перебування на природі, терапевтичного садівництва, підтримки біорізноманіття й ігор на природі для дітей.



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ!

ПОКАЗАННЯ*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

Дорослі та діти
старші 6 років:

20 крапель (5 мг) або
1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Навіть у дітей дошкільного віку стимуляція зв'язку з природою (ігри на свіжому повітрі, вивчення природи) покращує харчові звички, зменшує рівень стресу, підвищує фізичну активність, що найкращим чином відображається на кишковій мікробіоті дітей.

У наш час відбуваються потужні спроби зробити міське середовище більш «зеленим». В одному багатообіцяльному дослідженні вкриті рослинністю «зелені» стіни в офісному приміщенні збільшували кількість і різноманіття бактерій на шкірі працівників, що асоціювалося з нижчою кількістю прозапальних цитокінів у крові (Soininen L. et al., 2022). Аналогічно збільшення біорізноманіття на прогулянкових майданчиках дитячих садків шляхом виселення лісовим дерном підвищувало мікробне різноманіття поверхні шкіри й асоціювалося зі збільшенням умісту регуляторних цитокінів і частки регуляторних Т-лімфоцитів (Roslund M.I. et al., 2020).

Для підтримки здоров'я та процвітання людства потрібно підтримувати екологію природи, а також власну соціальну й духовну етіологію. Не можна також оминати увагою комерційні детермінанти здоров'я, котрі не завжди діють в інтересах людини чи довкілля, наприклад активна реклама тютюну й алкоголю. Концепція здоров'я планети кличе нас поставити під сумнів потужні системи, які ґрунтуються на неоліберальній ідеології та маркетингу несприятливих для здоров'я продуктів і створюють нерівномірний соціо-еко-біологічний тиск на маргіналізовані популяції. У зв'язку з цим слід переосмислити поняття прогресу, змістивши акцент на мудрість, щастя та перевагу якості над кількістю. Хоча високі технології залишаються складовою частиною сучасних рішень, їх варто застосовувати з огляду на мутуалістичні зв'язки між людиною та природою й потенційні несприятливі впливи. Усе це потребує змін як особистих поглядів, так і колективної думки всього людства, а ключовою концепцією такої перебудови мислення має стати осмисленість (mindfulness).

Для виконання своєї місії концепція здоров'я планети має включати всі аспекти підтримки сталого розвитку, здоров'я та зв'язку з планетою. Ця концепція є трансдисциплінарною й набагато ширшою, ніж біологічні та фізичні науки, оскільки включає всі галузі медицини, психології, юриспруденції, гуманітарних і політологічних наук. Здоров'я планети вимагає звертати увагу на кожну громаду та спільноту: корінне населення, вірян, митців, підприємців, науковців, оскільки кожна людина має власну роль у захисті здоров'я нашої планети та збереження її для майбутніх поколінь.

ВИСНОВКИ

Галузь алергології й імунології перебуває в авангарді підтримки планетарного здоров'я, оскільки швидке глобальне зростання поширеності АЗ у ХХ столітті дало науковцям можливість виявити тригерні чинники таких хвороб: зміни раціону, багатофакторний модифікувальний вплив на мікробіоту, зменшення контакту з природою та загалом спосіб життя, асоційований з урбанізацією й вестернізацією.

Концепція експосому – загальної сукупності чинників довкілля (і сприятливих, і несприятливих), які впливають на людину, – дає нам потенціал прогнозування біологічної відповіді організму загалом на довкілля загалом. І в рамках цієї концепції вдосконалення вивчення мікробіому свідчить, що зовнішні «екосистеми», які підтримують неприйнятні соціоекономічні нерівності та проводять маркетинг нездорових продуктів, мають несприятливий вплив на внутрішні екосистеми травної системи людини. Зокрема, дисбіоз є своєрідним об'єктивним маркером життя в умовах стресу.

Саме зараз настав час змінити розуміння здорового довкілля, що процвітає, перебудувавши свої цінності, зблизившись із природою, поглибивши осмисленість і взявши на себе відповідальність за стан планети та її клімат.

На початку грудня 2022 р. у м. Монреаль (Канада) відбулася Конференція ООН із питань біорізноманіття, в ході якої виконавчий директор програми охорони довкілля Інгер Андерсен висловив думку, що будь-яка війна є війною людей із природою. І це справді так: іще з 2014 р. дії російських військ створюють надзвичайну загрозу для екосистем України, передусім для степів східних регіонів. Повномасштабне вторгнення різко розширило масштаби екоциду, уразивши південь країни, узбережжя Чорного й Азовського морів, Полісся. Серед чинників ураження природи – килимові бомбардування, котрі спричиняють пожежі великої площі; викопані укріплення та пересування важкої техніки, які руйнують ґрунти; розмноження бур'янів через відсутність їх винищення місцевими жителями; надходження в ґрунт і воду шкідливих хімікатів із розбомблених заводів; накопичення велетенської кількості неперероблюваного сміття (згорілих транспортних засобів, руїн будинків) тощо... За оцінками Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів (2022), від війни постраждало 1,2 млн гектарів земельних угідь,

які перебувають під захистом, – близько 30% усіх таких угідь у країні, і це ще не враховуючи нещодавнього великого удару по вітчизняній екології – підриву дамби Каховської ГЕС. Безперечно, постраждало й біорізноманіття української природи, що є значною втратою не лише для нашої держави, але й для всього світу, оскільки територія України становить лише 6% території Європи, але видове біорізноманіття – 35% відповідного показника Європи.

Вплив війни на мікробіом населення країни наразі оцінити складно, проте безсумнівно, що внутрішнє переміщення, стреси, нестача якісної питної води та свіжої їжі мають несприятливий вплив на профіль кишкової мікрофлори. Токсичний спадок цієї війни лишить кілька наступним поколінням українців.

Після закінчення війни в Україні необхідно застосувати концепцію *building back better* – «відбудувати краще, ніж було» (Beckmann A., Vukhor B., 2022). Відновлюючи міста й регіони, потрібно концентруватися не на реконструкції минулих будівель та інфраструктури, а на продуманому плануванні нового з урахуванням усіх екологічних вимог сучасності. План післявоєнного відновлення та розвитку України, нарис якого було створено Т. Becker і співавт. (2022) має п'ять пріоритетів: реформування державного екологічного управління; контроль за станом клімату; екологічна безпека й ефективне управління відходами; стаке використання природних ресурсів; збереження природних екосистем, біологічного різноманіття та відновлення й розвиток природоохоронних територій.

Література

Prescott S.L., Logan A.C., Bristow J., Rozzi R., Moodie R., Redvers N., Hahtela T., Warber S., Poland B., Hancock T., Berman B. Exiting the anthropocene: achieving personal and planetary health in the 21st century. *Allergy*. 2022; 77: 3498-3512. doi: 10.1111/all.15419.



ШЛЯХ ВІД ПРЕЦИЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ АЛЕРГІЇ ТА АСТМІ

Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI),
м. Гамбург, Німеччина, 9-11 червня 2023 р.

Вир наукових сесій, пленарних засідань і практичних семінарів, а їх налічувалося понад 120, зібрав на декілька днів спільноту вчених і медичних фахівців: алергологів, клінічних імунологів і спеціалістів суміжних фахів з усього світу. У конгресі взяли участь понад 7500 делегатів, майже 2 тисячі доповідей увійшли до матеріалів форуму, а у виставкових заходах узяли участь більш як 50 компаній.

Україну представляла велика делегація з усіх куточків нашої держави, тож на кожному кроці майоріли прапори жовто-синього кольору, які сповіщали не лише про присутність наших учених, але й про всебічну підтримку України з боку організаторів і делегатів EAACI.

Тематика наукових повідомлень на конгресі не обмежилася лише питаннями алергології, а саме бронхіальної астми, atopічного дерматиту, алергічного риніту й кон'юнктивіту, еозинофільного езофагіту, латексної, медикаментозної, харчової, інсектної та професійно зумовленої алергії, анафілаксії та ін.

Велику увагу приділено питанням діагностики, зокрема таким її важливим аспектам, як специфічна алергодіагностика й алергеноспецифічна імунотерапія, молекулярна алергологія, алерговакцини та їх стандартизація, нові алергени, патогенетичні механізми імунотерапії алергенами тощо.

Не менш важливим стало обговорення різноманітних актуальних аспектів клінічної імунології.

Гібридний формат проведення заходу, запроваджений організаторами, надав можливість забезпечити якісний доступ до наданої інформації всім охочим. Цьому сприяла велика кількість зон для обговорення презентації постерів, що демонструвалися на великих LED-екранах, а також на інших носіях інформації.

Наступний конгрес EAACI відбудеться в м. Валенсія (Іспанія) з 31 травня по 3 червня 2024 р. На думку організаторів, Валенсія, котра відома своєю багатою історією та яскравою науковою спільнотою, стане ідеальним місцем для наступної зустрічі експертів і професіоналів у галузі алергології та клінічної імунології.





*В.І. Опришко, доктор медичних наук, професор кафедри загальної та клінічної фармації
Г.В. Прохач, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології та медичної радіології,
лікар-онколог першої кваліфікаційної категорії
Г.С. Курт-Аметова, кандидат фармацевтичних наук, викладачка кафедри фармакології
Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)*

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ У НИХ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ

У статті розглядаються питання фармакотерапії вагітних, висвітлюється складність проблеми щодо безпеки застосування у них лікарських засобів (ЛЗ). На прикладі лікування алергічних захворювань аналізуються ризики застосування антигістамінних препаратів (АГП) у вагітних, наводяться дані метааналізів. Розкриваються питання, чому в інструкціях не рекомендуються ці препарати при вагітності та як зіставляються ці дані з науковими оглядами й клінічними рекомендаціями. Хоча більшість АГП не завдають шкоди плоду, ці знання є неповними. Будь-який препарат може нести ризик, який потрібно збалансувати з перевагами збереження здоров'я матері та дитини. Наведено дані доказової медицини, які свідчать про те, що з наявних антигістамінних засобів одним із найбезпечніших для застосування під час вагітності є Кларитин® (лоратадин).

Незважаючи на те, що жодний ЛЗ не впроваджується в практику без попереднього вивчення його ембріотоксичності та тератогенності, близько 5% усіх уроджених аномалій пов'язані з прийомом препаратів, що відповідає 0,03-0,25% випадків уроджених вад розвитку [1]. Вагітність – це фізіологічний процес, а не хвороба, проте, на жаль, згідно зі статистикою значна кількість жінок мають на момент вагітності або переносять у різні її терміни екстрагенітальну патологію, яка потребує призначення низки препаратів. ЛЗ можуть чинити небажані ефекти на плід, коли вагітна отримує медикаментозну терапію. Причому побічні ефекти можуть виявлятися не відразу, а пізніше, як у разі із синестролом, коли доньки матерів, які приймали цей препарат, захворювали на рак генітальної ділянки вже в пубертатному віці [2].

За наявності супутніх захворювань імовірність застосування ліків багаторазово підвищується. Зокрема, понад 80% жінок приймають під час вагітності один або кілька препаратів – як за призначенням лікаря, так і самостійно. Реальні показники свідчать про те, що кожна жінка в період вагітності приймає від 3 до 8 ЛЗ. Іноді ембріону (плоду) за період свого розвитку доводиться контактувати з більш ніж десятком різних препаратів, що, природно, не може бути для нього байдужим [3]. Є дані, що в $\frac{1}{3}$ новонароджених спостерігаються реакції, пов'язані з лікуванням жінок під час вагітності [4]. Це залежить не тільки від виду препарату, дози та тривалості лікування, але й від терміну вагітності. Негативними наслідками дії ЛЗ можуть бути вади розвитку, смерть плода чи новонародженого, викидні, недоношеність,

внутрішньоутробна гіпотрофія, порушення зсідання крові, вади серцево-судинної системи, неврологічні розлади, гостра ниркова недостатність, порушення функції щитоподібної залози тощо [5]. Наприклад, добре відомою є історія з талідомідом. Протягом 1957-1961 рр. у країнах Європи народилося близько 11 тис. дітей із вродженими вадами кінцівок (фокомелією), руки та ноги яких були спотворені й мали вигляд ласт тюленя. Причиною цього було застосування вагітними талідоміду як снодійного та заспокійливого засобу. Саме після того як у 1961 р. W. Lenz установив зв'язок між прийомом седативного препарату талідомід під час вагітності та виникненням вад розвитку кінцівок у плода, стали беззаперечними можливість проникнення ЛЗ крізь плаценту та їхній тератогенний вплив на розвиток органів і тканин. Талідомід став наукою для людства, яка змусила постійно думати про проблеми створення ЛЗ, їх дослідження, застосування й оцінки безпеки. Останній показник особливо важливий для декретованих груп населення, серед яких вагітні [6, 7].

У наших лікарів часто відсутня інформація про те, які ліки протипоказані в період вагітності. Оцінка співвідношення користь/ризик ЛЗ у вагітних є досить складним завданням, оскільки доступні для лікарів джерела інформації містять невідповідності, а нерідко й протилежні одне одному. Це є причиною того, що лікарі призначають вагітним широкий спектр ЛЗ із різних фармакологічних груп, які при цьому нераціональні за ефективністю й безпекою як для матері, так і для плода [8]. Тому призначення ЛЗ вагітним є однією зі складних проблем для лікаря будь-якої спеціальності, цього неможливо уникнути.

Шкідливі дії, що можуть чинити ЛЗ на плід

Ембріотоксичний ефект полягає в негативному впливі речовини на зиготу та бластоцисту, що розташовуються в просвіті фаллопієвих труб або в порожнині матки в перші 3 тижні після запліднення, та пошкодженні імплантованого бластоцита, що харчується матковим секретом. Це призводить до загибелі ембріона чи народження дитини з множинними вадами.

Тератогенний ефект (від грец. *teras* – чудовисько, виронок) спричиняє виникнення вродливостей (розладів зародкового розвитку), що розвиваються на 3-10-му тижні та призводять до порушень нормального розвитку плода, аномалій внутрішніх органів і систем. Не обов'язково ліки мають потрапити до плода, досить порушити кровопостачання матки, гормональний, електролітний, вітамінний баланси.

Фетотоксичний ефект: ЛЗ не спричиняють аномалій у плода, але впливають на функціонування його органів і систем. Виявляється в розвитку гідроцефалії та специфічних пошкоджень органів, центральної нервової системи.

Мутагенний ефект зумовлений пошкодженням генетичного апарату соматичних чи статевих клітин.

Від чого залежить шкідлива дія ЛЗ на плід?

На ступінь і характер шкідливої дії ЛЗ на плід впливають хімічна будова, доза та тривалість введення препаратів, ступінь трансплацентарного проникнення, гено- й фенотипові особливості організму вагітної (існують генетично детерміновані відмінності в дії ЛЗ). Потрібно обов'язково враховувати критичні періоди внутрішньоутробного розвитку, коли дія ЛЗ буде найнебезпечнішою. Упродовж вагітності виокремлюють такі критичні періоди:

- передімплантаційний розвиток бластоцисти (1-й тиждень вагітності) – у цей період ЛЗ чинять максимальну токсичну дію на зародок; працює принцип «все чи нічого», тобто відбувається або загибель зародка, або його розвиток;
- I критичний період (2-й тиждень вагітності, коли підвищується обмін речовин ембріона) – велика небезпека як тератогенних ефектів ЛЗ, так і загибелі ембріона з подальшим викиднем;
- II критичний період (3-8-й тиждень вагітності – період органогенезу) – токсична й тератогенна дії ЛЗ із можливим розвитком вад, а також загибелі плода;
- III критичний період (18-22-й тиждень) – найзначніші зміни біоелектричної активності головного мозку, периферичної нервової системи, гемопоєзу, функцій ендокринних залоз; велика небезпека розвитку вад статевих органів, периферичної та центральної нервових систем, гідроцефалії та ін.; диференціація зародкових листків; фетогенез).

Тобто ризик залежить від того, який орган чи система дитини розвивалися в момент впливу медикаменту чи іншого чинника (рис.). Якщо орган на цей час уже був сформований, то вада розвитку не може виникнути, але можливий вплив на ріст і функцію певного органа.

Наприклад, якщо жінці призначено препарати, які підвищують імовірність розвитку вад серця, то при прийомі в III триместрі вади не виникатимуть. Відомо, що критичним періодом формування вад серця є 3-6-й тиждень вагітності. Тому призначення в цей період і може призвести до вроджених вад серця в плода.

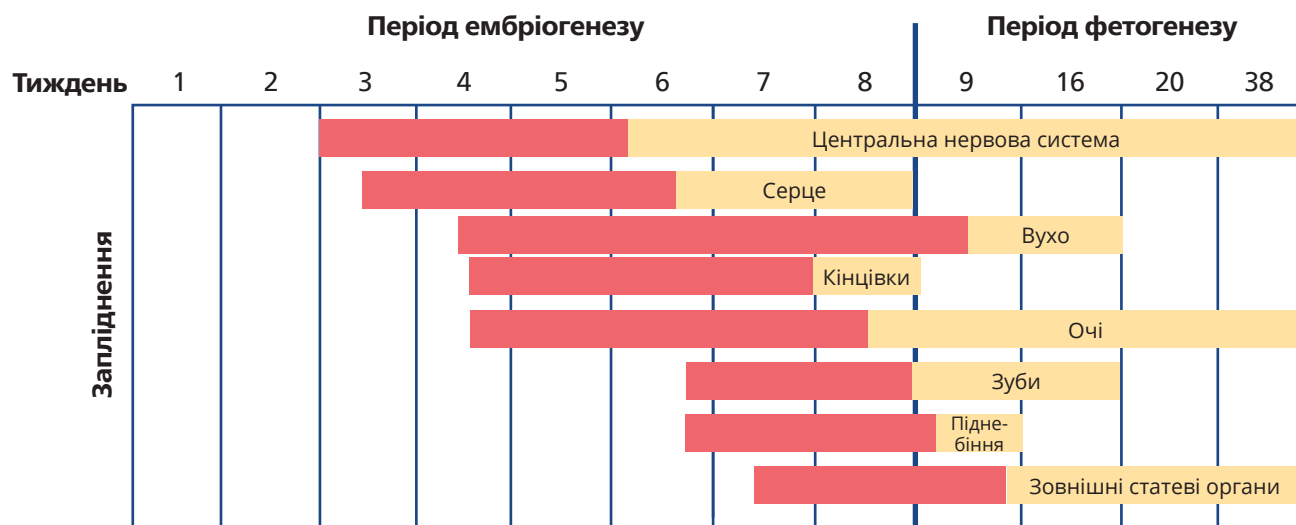


Рис. Критичні періоди розвитку органів людини.
Темні ділянки вказують на найуразливіші періоди (за Moore, 1988)

Як лікар може визначитися з безпечністю застосування ЛЗ у вагітної?

В акушерстві існують правила, яких потрібно дотримуватися при застосуванні ЛЗ під час вагітності.

1. Треба враховувати терміни вагітності й особливо ретельно вирішувати питання щодо вибору препаратів за термінів до 5 місяців вагітності, тому що до цього періоду відбувається остаточне завершення ембріогенезу.

2. Під час застосування ліків потрібно суворо контролювати стан матері та плода.

3. Слід використовувати ліки, найбезпечніші при вагітності на підставі спеціальних критеріїв [9].

Найширше застосовуваними є класифікації FDA (США), FASS (Швеція) й ADEC (Австралія). Британські національні рекомендації менш відомі та використовуються головним чином лікарями цієї країни. FDA (Food and Drug Administration – Управління з контролю харчових продуктів і медикаментів) є сьогодні одним із двох найбільш переконливих і авторитетних джерел для фармакотерапії під час вагітності [8].

FDA здійснює спеціальне маркування ЛЗ, яке містить інформацію про ступінь ризику застосування їх у вагітних, розподіляючи препарати на 5 класів:

- А – в спеціальних дослідженнях шкідливої дії ліків на плід не виявлено;
- В – експерименти з тваринами не виявили шкідливості для плода, інформації про шкоду для людини немає (спеціальні дослідження не проводилися);
- С – експерименти з тваринами виявили шкідливу дію на плід, але для людини ця шкідливість

не доведена. Препарати цієї групи призначають вагітним лише тоді, коли корисний ефект перевищує ризик можливої шкідливої дії;

- D – є докази шкідливого впливу медикаменту на плід людини, але призначення цього препарату вагітним виправдане, незважаючи на ризик (у загрозливих для життя ситуаціях, за тяжких захворювань, у разі, коли безпечніші лікарські засоби є неефективними);
- X – безумовно шкідливий для плода препарат, причому його шкідливий вплив переважає будь-яку можливу користь для організму жінки. Препарати цієї групи абсолютно протипоказані вагітним і жінкам, які найближчим часом збираються мати дітей.

Однак у 2014 р. FDA визнало, що було проведено лише кілька рандомізованих досліджень із застосування препаратів під час вагітності та що більшість інформації про безпеку ЛЗ у світі при вагітності отримано в дослідженнях на тваринах і в неконтрольованих клінічних дослідженнях, а також у ході післяреєстраційного нагляду [10]. Отже, система класифікації FDA призвела до плутанини та складнощів прийняття клінічних рішень на підставі наявної інформації. Тому 4 грудня 2014 р. FDA затвердило нову постанову, якою внесло зміни до своїх інструкцій. Із 30 червня 2015 р. набули чинності нові правила маркування ліків для вагітних і жінок, які годують, додано новий розділ для жінок і чоловіків репродуктивного віку – Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. У цьому документі обговорюється зміна маркування для вагітних, яка скасовує внесення категорій (A, B, C, D, X) у підрозділ інструкції для вагітних і замінює їх більш корисною та докладною інформацією. Остаточне правило вимагає, щоб маркування включало короткий опис ризиків використання препарату

під час вагітності та лактації, обговорення даних, що підтверджують це резюме, а також відповідну інформацію, щоб допомогти лікарям приймати рішення про призначення препаратів і консультувати жінок щодо використання ліків під час вагітності. Тобто тепер пункт «Вагітність» включає інформацію з реєстрів вагітних із впливом конкретного препарату [11]. В Україні останнім часом виробники також стали використовувати ці приписи в інструкції в розділі «Вагітність».



Чому в інструкціях часто не рекомендуються ЛЗ під час вагітності та як зіставляються ці дані з науковими оглядами й клінічними рекомендаціями?

Дослідження ЛЗ за участю вагітних обмежені з погляду етичних норм, складнощів проведення та цілої низки різних законодавчих приписів. Зокрема, згідно з настановою Державного експертного центру МОЗ України [12] перед включенням вагітних у клінічні випробування мають бути проведені всі доклінічні дослідження репродуктивної токсичності самиць [13] і стандартний набір тестів із генотоксичності [14]. Крім того, потрібно оцінити безпеку тривалості застосування препарату на підставі попередніх даних щодо впливу на людину. Тобто потенційна здатність ЛЗ руйнувати репродуктивну функцію може бути виявлена в експериментах на тваринах іще до надходження цих препаратів у продаж. Але шкідливу дію ЛЗ у діапазоні терапевтичних доз можна визначити лише після їх запровадження в медичну практику (за даними епідеміологічних досліджень). Тому дуже часто лікар читає в інструкції: «Безпечність використання препарату під час вагітності не встановлено, тому препарат слід застосовувати, тільки якщо користь від його використання для матері перевищує можливу шкоду для плода». Останнім часом ми маємо доповнення в інструкціях на прикладі FDA, як-от: «Велика кількість даних (понад 1000 експонованих результатів) щодо вагітних свідчить про те, що Кларитин® не спричиняє аномалій розвитку та не є токсичним для плода чи новонародженого. Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих негативних ефектів на репродуктивну функцію». Також лікарю можуть допомагати в труднощах вибору наукові семінари, статті, в яких висвітлюється ця проблема.

При призначенні лікарських речовин слід передбачати їхній фармакологічний вплив на три об'єкти – мати, плацента та плід.

У цьому лікарю допоможуть знання з фармакокінетики. Важливо визначитися, чи проникати-ме препарат крізь плаценту, тому що від ступеня та швидкості проникнення ЛЗ крізь плаценту значною мірою залежить можливість чинити негативний вплив на майбутню дитину. Ступінь проникнення крізь плаценту залежить від молекулярної ваги, жиророзчинності, часу експозиції ЛЗ:

- лікарські речовини з низькою молекулярною вагою (<600 г/моль) проходять крізь плацентарний бар'єр значно краще, ніж препарати з вищою молекулярною вагою;
- жиророзчинні засоби значно краще проникають крізь плаценту, ніж водорозчинні. За цим показником гідрофільному лоратадину слід віддати перевагу при призначенні вагітним перед жиророзчинним дифенгідраміном, що має виразний седативний ефект;
- імовірність проникнення крізь плаценту залежить від часу перебування препарату в крові, тому засоби з тривалим періодом напіввиведення або лікарські форми з повільним вивільненням активної речовини потенційно небезпечніші щодо несприятливого впливу на плід, аніж засоби, що швидко метаболізуються, та засоби короткої дії.

Потрібно зважати на те, що через стоншування, збільшення кількості ворсин і площі обміну проникність плаценти зростає до 32-35-го тижня вагітності. Стресові ситуації також підвищують проникність плаценти в жінки. Крім того, на швидкість переходу ЛЗ крізь плаценту впливає швидкість кровотоку. При діабеті, преєклампсії, артеріальній гіпертензії, наприкінці вагітності відзначається відносне зниження швидкості кровотоку, при цьому, з одного боку, знижується надходження до плода ЛЗ від матері, з іншого – зменшується зворотний відтік ліків, що вже потрапили в організм плода. На цьому тлі фармакодинамічні ефекти ЛЗ у вагітних і плода можуть істотно відрізнятись [15].

Змінюється й метаболізм ЛЗ під час вагітності, що пов'язано зі зміною активності ізоферментів цитохромів печінки матері (залежно від термінів вагітності) та плода. На інтенсивність печінкового метаболізму впливають зміна гормональної регуляції, співвідношення величини серцевого викиду та печінкового кровотоку. Саме гормональна перебудова під час вагітності призводить до уповільнення окислення деяких ксенобіотиків у мікросомальній системі гепатоцита. Крім того, у вагітних збільшена швидкість клубочкової фільтрації та зростає реабсорбція в ниркових канальцях. Патологічна вагітність також уносить додаткові зміни до фармакокінетики ЛЗ. Усі ці чинники призводять до збільшення періоду напіввиведення

та підвищують ризики токсичної дії ліків на плід. У цій складній ситуації лікар повинен вирішити, як допомогти вагітній і не зашкодити майбутній дитині.



Застосування АГП під час вагітності

Розгляньмо застосування однієї групи препаратів у вагітних у разі досить поширеного стану – алергії. Згідно зі статистичними даними частота алергії під час вагітності становить близько 20% і зазвичай спостерігається у вигляді риніту й астми, гострої кропив'янки, алергічних кон'юнктивітів, анафілаксії, лікарської та харчової алергії [16]. У низці випадків алергічні (особливо анафілактичні) реакції у вагітних можуть становити серйозну проблему та спричиняти труднощі, пов'язані з підбором фармацевтичних препаратів. Головним чинником у розвитку алергії є гістамін, який зумовлює патологічні зміни в організмі при активації H_1 -рецепторів у різних тканинах і системах. Тому АГП, які пригнічують функцію H_1 -рецепторів, призначають як симптоматичну терапію при цих станах і є досить уживаною групою. Є дані, що призначення цих ліків припадає на кожен сьому вагітність. Але до призначення АГП під час вагітності прийнято ставитися з великою обережністю, що пов'язано з фізіологічною роллю гістаміну в цей період. Гістамін забезпечує необхідні умови для імплантації та розвитку зародка, бере участь у регуляції плацентарного кровотоку. АГП можуть порушувати ці процеси. Природно, що лікаря часто цікавить питання: «Чи маємо ми сьогодні на фармацевтичному ринку АГП, які були би нешкідливими для плода?». На жаль, ні. Ризики залишаються, тому що жоден із цих препаратів не належить до категорії А за класифікацією FDA. У зв'язку з високим ризиком виникнення ускладнень вагітності й аномалій розвитку органів і систем у плода АГП мають суттєві обмеження щодо використання в I триместрі. За потреби призначення АГП у II-III триместрі слід виходити з того, що за класифікацією FDA належать:

до категорії В:

- АГП I покоління – дифенгідраміни, хлорфеніраміни (входять до складу комбінованих жарознижувальних препаратів), хлоропіраміни, ципрогептадин;
- АГП II покоління – лоратадин (Кларитин®), цетиризин, левоцетиризин.

до категорії С:

- АГП I покоління – гідроксизин;
- АГП II покоління – дезлоратадин, фексофенадин, азеластин, ебастин, біластин.

Фексофенадин порівняно з цетиризином, левоцетиризином і лоратадином є менш вивченим

під час вагітності, тому його було віднесено до категорії С [17]. Категорично не показано прийом вагітними астемізолу, терфенадину – препаратів із відомим тератогенним чи фетотоксичним ефектом [18-20].

Ретроспективні епідеміологічні дослідження показали, що більшість АГП I покоління не мають тератогенної дії в людини, як передбачалося раніше. Це такі препарати, як бромфенірамін, хлорфенамін, хлорфеноксамін, клемастин, дексхлорфенірамін, диметинден, дифенгідраміни, гідроксизин, мебгідролін [21-24]. Хоча періодично все-таки з'являються дані, що ці препарати можуть чинити негативний вплив на плід. Наприклад, у двох дослідженнях (загалом 80 вагітностей) показано, що лікування гідроксизином не чинило шкідливої дії протягом вагітності та на стан новонароджених [25, 26]. Але пізніше було описано випадок розвитку тоніко-клонічних судом у народженої 39-тижневої дитини через 4 години після пологів, мати якої щоденно приймала 150 мг гідроксизину наприкінці вагітності. Це явище розцінили як прояв симптомів скасування [27].

Згідно з рекомендаціям ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists – Американська колегія акушерів і гінекологів) вважаються безпечними під час вагітності хлорфенірамін і дексхлорфенірамін – АГП I покоління, що входять до складу комбінованих жарознижувальних засобів.

Водночас у «Довідковому посібнику щодо ризиків для плода та новонародженого» під керівництвом Бріга є дані, що все не так однозначно. Зокрема, в моніторинговому дослідженні Michigan Medicaid Recipients, яке охопило 229 101 завершену вагітність у період між 1985 і 1992 рр. виявлено 1080 новонароджених зі впливом дексхлорфеніраміну в I триместрі вагітності. Зареєстровано 50 (4,6%) великих уроджених вад за очікуваних 43. Одне дослідження повідомляє про 14 випадків прийому дексхлорфеніраміну в I триместрі без асоціації з уродженими вадами. Частота ретролентальної фіброплазії в недоношених немовлят, матері яких отримували АГП останні 2 тижні вагітності, становила 22% (19 із 86) проти 11% (324 із 2940) у немовлят, які не зазнали впливу в цей термін вагітності. Тобто знову-таки потрібно пам'ятати, що на побічні дії препарату значно впливає термін вагітності [28].

Оскільки ці АГП I покоління мають низьку селективність, вони не рекомендуються міжнародними протоколами для лікування симптомів алергії. Канадське товариство клінічної імунології й алергії (CSACI) рекомендує віддавати перевагу АГП II покоління перед АГП I покоління для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки [29]. Є рекомендації уникати призначення при вагітності інтраназальних АГП і пероральних АГП I покоління,

а використовувати АГП II покоління – лоратадин і цетиризин [30]. АГП I покоління часто спричиняють побічні ефекти з боку серцево-судинної системи (тахікардія), шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, запори), можуть порушувати сечовипускання, зумовлювати сухість слизових оболонок, збільшувати масу тіла. Вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і можуть як стимулювати, так і пригнічувати роботу центральної нервової системи (суб'єктивно відзначають 40-80% хворих), що призводить до зниження когнітивної та психомоторної функцій, головного болю, слабкості, порушення сну та координації руху [31, 32]. Окрім того, на сьогодні в жодній інструкції до АГП I покоління не знайти дозволу на застосування цих засобів у вагітних. Може бути прописано, наприклад, «за суворими показаннями» (клемастин) або «можливо лише в разі, якщо очікуваний ефект перевищує ризик можливих побічних ефектів» (мебгідролін). Усі призначення лікарями є off-label. Вагітним узагалі часто призначають препарати, що не мають офіційних рекомендацій від виробника. Усі ризики при цьому лягають на плечі лікаря [33].

Згідно з інструкціями є значні обмеження застосування у вагітних АГП II покоління. Проте завдяки тому, що ці препарати є високоселективними, чинять менше побічних ефектів, в інструкціях

у розділі «Вагітність» часто є докладніша інформація (табл.).

У наукових базах дані щодо застосування ебастину, фексофенадину та левоцетиризину обмежені, але досить даних щодо застосування лоратадину та цетиризину при вагітності [34]. Застосування ебастину (39 вагітностей) і фексофенадину (16 вагітностей) у I триместрі не спричиняло дефектів розвитку [35]. Результати використання цетиризину в 1000 вагітних показали відсутність уроджених вад у малюків [36, 37]. Проспективне дослідження (161 вагітна, прийом лоратадину в I триместрі, 4 центри) показало, що застосування лоратадину під час вагітності не пов'язане з ризиком виникнення серйозних вад розвитку [38].

У 2002 р. дослідження, проведене у Швеції, показало, що серед немовлят чоловічої статі, народжених жінками, які під час вагітності приймали лоратадин, поширеність гіпоспадії була вищою, ніж у загальній популяції. Проте було недосить даних для визначення тяжкості випадків гіпоспадії й дослідження не контролювало взаємопов'язані змінні (наприклад, сімейний анамнез гіпоспадії або вік матері) [39]. У 2003 р. проспективне дослідження з використанням даних із 4 країн показало, що жодне немовля не мало гіпоспадії [40]. Для подальшої оцінки будь-якого потенційного зв'язку

ТАБЛИЦЯ. Особливості застосування H₁-гістаміноблокаторів під час вагітності

Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Жінки в періоди вагітності та лактації
Акривастин	Протипоказаний, окрім випадків, коли потенційна користь від препарату буде більшою за можливий ризик для плода. Даних немає про шкідливий вплив у жінок, які годують грудьми
Астемізол	Протипоказаний
Азеластин	Протипоказаний
Лоратадин	Значна кількість даних застосування протягом вагітності (понад 1000 результатів) свідчить, що лоратадин не спричиняє вад розвитку та нетоксичний для плода й новонародженого. Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих негативних ефектів, що стосуються репродуктивної токсичності. Бажано як захід безпеки уникати застосування препарату Кларитин® у період вагітності
Ебастин	Є лише обмежені дані щодо застосування ебастину вагітним. Дослідження на тваринах не підтверджують наявності прямого або опосередкованого токсичного впливу препарату на репродуктивну функцію організму. Тому рекомендовано уникати застосування ебастину в період вагітності
Цетиризин	Недосить даних щодо застосування препарату в період вагітності. Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Варто призначати препарат вагітним у разі, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода
Дезлоратадин	Чимало даних застосування дезлоратадину протягом вагітності (понад 1000 випадків) свідчать про відсутність тератогенної, фетотоксичної дій і несприятливого впливу на новонародженого. У ході досліджень на тваринах не виявлено прямого або непрямого несприятливого впливу на репродуктивну функцію. Як запобіжний захід бажано уникати застосування дезлоратадину протягом вагітності
Фексофенадин	Дані про застосування вагітним недостатні. Нечисленні дослідження на тваринах не вказують на наявність прямого або опосередкованого впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Фексофенадину гідрохлорид не можна застосовувати в період вагітності, крім випадків нагальної потреби, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода – в разі крайньої потреби

між лоратадином і гіпоспадією Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) проаналізували дані Національного дослідження щодо запобігання вродженим вадам розвитку США (NBDPS) і визначили відсутність підвищеного ризику гіпоспадії 2 або 3 ступеня серед жінок, які застосовували лоратадин (Кларитин®) на ранніх термінах вагітності [41, 42]. Систематичний огляд і метааналіз контрольованих обсерваційних досліджень (1989-2007 рр., інформація про 453 053 народження чоловіків у Бразилії, Канаді, Данії, Ізраїлі, Італії, Швеції, Великій Британії та США) також показали, що застосування лоратадину під час вагітності істотно не підвищує ризику гіпоспадії в нащадків чоловічої статі [43]. За даними Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS), ACOG, Королівського жіночого госпіталю Австралії, лоратадин (Кларитин®) можна застосовувати під час вагітності [44-46].

Дезлоратадин, активний метаболіт лоратадину, є часто використовуваним АГП II покоління. Нещодавно було оприлюднено результати загальнонаціонального когортного дослідження в Данії щодо застосування дезлоратадину під час вагітності та ризиків несприятливих наслідків для плода. Було проаналізовано 1 287 668 вагітностей,

задокументованих у загальнодержавних реєстрах Данії в період з 2001 по 2016 р. Було зроблено висновки, що застосування дезлоратадину під час вагітності не пов'язане з підвищенням ризику несприятливих наслідків для плода порівняно з лоратадином, безпечність якого було доведено у великій кількості вагітних. Профіль безпеки дезлоратадину подібний до такого рекомендованих наразі АГП, як-от лоратадин [47].

Підсумок

Зважаючи на вищевикладене, при призначенні лікарських препаратів вагітним лікар має керуватися такими принципами:

- застосування ліків можливе лише в разі, якщо користь для матері вища за ризик для плода;
- використання будь-яких ліків бажано уникати в I триместрі вагітності;
- при виборі оптимального АГП для вагітних слід орієнтуватися на такі критерії, як дотримання балансу між ефективністю, безпекою та доступністю, наявність переконливої доказової бази, висока якість виробництва. Одним із препаратів, який відповідає зазначеним критеріям, є Кларитин®.

ГІПЕРСЕНСИТИВНИЙ ПНЕВМОНІТ: СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Гіперсенситивний пневмоніт (ГП) являє собою імуноопосередковане інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ), яке в схильних осіб спричиняє інгаляція низькомолекулярних сполук. ГП може проявлятися у двох формах: переважно запальний (нефібротичний) і хронічний (фібротичний) ГП. У деяких пацієнтів ГП має самообмежувальний гострий перебіг, натомість у інших хвороба прогресує з нефібротичної форми до фібротичної.

Епідеміологія та потенційні причини

Розрахункова поширеність ГП у різних популяціях є різною та варіює від 1-3 випадків на 100 тис. населення (включаючи дітей) у Данії та 11,5 випадків на 100 тис. населення віком понад 65 років у США до 30 випадків на 100 тис. населення в Нью-Мехіко. ГП є третім за поширеністю ІЗЛ після ідіопатичного фіброзу легень та ІЗЛ, асоційованого з хворобами сполучної тканини. За розрахунками, поширеність ГП є вищою в популяціях високого ризику: наприклад, у фермерів вона становить 1,3-12,9%, у птахівників – 3,7-10,4%, а в працівників промислового вирощування грибів – 3,5-29%. За оцінками експертів, 12-28% випадків ГП є наслідком контакту зі шкідливими речовинами на робочому місці, здебільшого в сільському господарстві.

Розвиток ГП можуть спричиняти певні низькомолекулярні сполуки. Перші повідомлення про цю хворобу асоціювали її з роботою із сіном, на якому було зафіксовано ріст сахароміцет, а також із професійним контактом із корою клена, голубами та грибами. Пізніше було повідомлено про низку інших чинників, здатних індукувати ГП (табл.), найпоширенішими з яких (близько 30%) є пір'я та випорожнення птахів, передусім голубів, різноманітних папуг і канарок, а також вироби з пуху качок і гусей. Вагомим тригером є також пліснява в системах вентиляції та кондиціонування повітря.

Більшість антигенів, асоційованих із ГП, мають спільні властивості: малий розмір (<3 мкм), достатній для потрапляння в дистальні бронхи й альвеоли; надходження в лімфу з індукуванням

опосередкованої імуноглобулінами G (IgG) відповіді; здатність активувати шляхи комплементу та наявність високомолекулярних глікопротеїнів, стійких до руйнування. Деякі низькомолекулярні речовини, наприклад ізоціанати, самі по собі не є імуногенними, але можуть поєднуватися з власними білками людини, утворюючи гаптени, здатні спричинити ГП.

Тривалість та інтенсивність контакту, достатні для провокації ГП, залежать від причинного антигену, проте, безперечно, більші показники тривалості й інтенсивності мають більший хвороботворний потенціал. У 8% випадків ГП відзначається полісенсibiliзація. Інгаляційний контакт у багатьох випадках ГП передбачає вдихання суміші антигенів, інертного пилу хімікатів тощо, що підвищує ризик фіброзу при інших фібротичних захворюваннях легень.

Імунопатогенез

Імунологічні механізми, які лежать у основі розвитку ГП, з'ясовані не повністю. Вважається, що ГП є наслідком порушеної імунної відповіді на інгаляційний контакт із низькомолекулярними сполуками в схильних осіб, яка призводить до запалення, утворення гранульом, а в деяких випадках – до стійкого ушкодження та фіброзу.

Вдихання антигенних частинок стимулює антигенпрезентувальні клітини, зокрема макрофаги та дендритні клітини. Останні мігрують до лімфатичних вузлів і активують Т-лімфоцитарну відповідь. Своєю чергою, активовані макрофаги після презентації антигенів вивільняють прозапальні

ТАБЛИЦЯ. Речовини, які при контакті можуть індукувати ГП

Особливості контакту	Джерело антигенів	Антиген
Контакт із птахами	Голуби, хвилясті папуги, корели, кури	Білки пір'я та пуху, випорожнень, сироватки; пухові вироби
Контакт із пліснявою	Попереднє промокання, висока вологість у приміщенні	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cladosporium spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i>
Сільське господарство	Плісняве сіно або силос	<i>Saccharomycetes spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>
Наявність кондиціонерів, зволожувачів повітря	Контамінована вода	<i>Thermoactinomyces spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i>
Гарячі ванни	Контамінована вода	<i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Cladosporium spp.</i>
Робота на металообробних заводах	Контамінована рідина, яка використовується при обробці металів	<i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Mycobacterium immunogenum</i>
ГП літнього типу (поширений у Японії)	Вологі дерев'яні будівлі	<i>Trichosporon spp.</i>
Контакт із деревиною	Плісняве дерево (кедр, червоне дерево, сосна, секвоя, ялина, пробкове дерево)	<i>Alternaria spp.</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Mucor spp.</i> , <i>Rhizopus spp.</i>
Контакт з ізоціанатами	Клей, поліуретанова піна, фарба, пластик, резина, лаки	Ангідриди ізоціанатної кислоти
Вирощування грибів	Пліснявий компост і гриби	Шиїтаке та схожі види грибів, термофільні актиноміцети
Садівництво	Ґрунт, органічні відходи	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermophilic actinomycetes</i>
Робота, пов'язана з музичними інструментами	Духові інструменти (саксофони, тромбони, волинки)	<i>Mycobacterium chelonae/abscessus</i> , <i>Fusarium spp.</i>
Виробництво саямі	Цвіль і пил	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Cladosporium spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i>
Виробництво сирів	Цвіль і пил	<i>Penicillium spp.</i>
Обробка цукрової тростини (багасоз)	Запліснявіла цукрова тростина	<i>Thermoactinomyces sacchari</i>
Виробництво стоматологічних коронок	Зуботехнічні матеріали	Метилакрилати
Рятувальники, працівники басейнів	Контамінована вода басейнів і фонтанів	<i>Pseudomonas spp.</i>
Пристрої для терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP)	Контамінована вода	Пліснява та грибки

та хемотактичні фактори, зумовлюючи розвиток гострофазових реакцій. Паралельно інгальовані антигени зв'язуються з антитілами класу IgG, запуская каскади реакцій комплементу.

Імунологічні механізми ГП аналогічні механізмам розвитку інших гранульоматозних захворювань легень, як-от хронічного бериліозу та саркоїдозу. Цими універсальними механізмами є відповідь на інгальований антиген, лімфоцитарний альвеоліт, утворення гранульом і фіброз. Гістопатологічні та рентгенологічні відмінності ГП від інших гранульоматозних хвороб можна пояснити відмінностями в природі контакту з антигеном, різними типами причинних агентів, генетичною схильністю.

Перехід від гострого запального до хронічного фібротичного процесу при ГП опосередкований переходом з імунної відповіді за участю Т-хелперів 1 типу до відповіді за участю Т-хелперів 2 типу, пригніченням регуляторних Т-лімфоцитів і активацією природних кілерів. Цитокіни Т-хелперів 2 типу індукують проліферацію фібробластів і продукцію колагену. Активовані фібробласти мігрують

в альвеолярний простір і виробляють там позаклітинний матрикс, призводячи до ремоделювання легеневої тканини, підвищуючи її жорсткість і провокуючи гіпоксію, яка додатково підсилює профібротичні біохімічні каскади та спричиняє фіброгенез.

Чинники ризику

В осіб із ГП, передусім із фібротичною формою, виявлено низку генетичних чинників ризику. Схильність до розвитку ГП асоціюється з варіантами генів, розташованих у межах головного комплексу гістосумісності.

Із підвищеною ймовірністю розвитку ГП пов'язані попередні інфекції дихальних шляхів, зумовлені вірусом Епштейна – Барр, герпесвірусами людини 7 і 8, цитомегаловірусом, парвовірусом, а також контакт з органічними хлорними та карбаматними пестицидами. Цікаво, що куріння парадоксально зменшує ризик розвитку ГП, хоча загальний прогноз хвороби в курців є гіршим.

Діагностика ГП ґрунтується на поєднанні анамнезу (включно з оцінкою потенційно шкідливих контактів), відповідних ознак під час проведення комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВРЗ) та за потреби гістопатологічних характеристик. В ідеалі діагностичний процес має проводитися в ході мультидисциплінарного обговорення.

Ключове значення в установленні діагнозу має ретельна оцінка інгаляційних контактів, покликана виявити причинний антиген не лише для впевненості в діагнозі, а й для його уникання, оскільки продовження контакту асоціюється з гіршою виживаністю. Саме тому важливим є ретельний збір анамнезу. Для будь-якого потенційного причинного антигену слід оцінити тривалість та інтенсивність впливу.

Найпоширенішими клінічними симптомами ГП є задишка та кашель; також можуть спостерігатися відчуття стиснення в грудях, втрата ваги, риніт, гарячка, втомлюваність. Під час фізикального обстеження найчастіше виявляють вологі хрипи та потовщення кінцевих фаланг пальців рук у 7-50% пацієнтів). Іноді пацієнти можуть звертатися до лікаря із загостреннями – різким погіршенням стану дихальної системи з появою нових затемнень у вигляді матового скла на комп'ютерній томограмі, що не можна пояснити жодною іншою причиною. Як і при інших ІЗЛ, загострення ГП асоціюються з поганою виживаністю.

Найчастішим розладом, який виявляють за ГП під час оцінки функції легень, є рестрикція, зокрема знижена форсована життєва ємність легень. Іншим важливим показником є зниження фактора переносу монооксиду вуглецю. Ці параметри можуть використовуватися для оцінки відповіді на лікування чи прогнозування прогресивної фіброзуючої хвороби. У випадках із супутнім бронхіолітом чи емфіземою також виникають і обструктивні патерни порушень зовнішнього дихання.

Аналізи на визначення сироватково-специфічних IgG дають змогу виявити антитіла шляхом їхньої реакції з антигенами тестового набору з утворенням комплексів. Точність тесту залежить від використаної методики аналізу (подвійна пасивна імунодифузія, електросинерез, імуноферментний аналіз) і способу виробництва антигенів (стандартні антигени, локальні чи персоналізовані). У деяких країнах наявні комерційні тести з *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Micropolyspora faeni* та сироваткою папуг і голубів. Визначення IgG у сироватці крові є найдоцільнішим тоді, коли в ході збору анамнезу виявляють понад

один контакт або, навпаки, не виявляють жодного. Проте позитивний аналіз на сироваткові IgG не дає можливості однозначно підтвердити діагноз ГП, а негативний – виключити його.

Для діагностики ГП можуть застосовуватися також специфічні інгаляційні провокаційні проби з поступовим нарощенням контакту з причинним антигеном у контрольованих лабораторних умовах. Ознаками позитивного тесту є зниження фактора переносу монооксиду вуглецю на 15% і форсованої життєвої ємності легень на 20%, відносна гіпоксемія (зменшення насиченості крові киснем на 3%), підвищення температури тіла (на 0,5 °C) чи поява клінічних симптомів (кашлю, задишки). Обмеженнями застосування специфічних інгаляційних провокаційних проб є складність проведення, відсутність стандартизації та потенційні побічні ефекти.

Патч-тести за ГП не використовуються. У деяких випадках може застосовуватися перевірка умов роботи та проживання, а саме оцінка стану вентиляції, вологості й виявлених під час збору анамнезу потенційних причинних антигенів. У ході візиту на робоче місце пацієнта чи до нього додому можуть братися зразки повітря чи змиви з робочих поверхонь із метою створення індивідуалізованого набору антигенів для тестування на антитіла. Таке тестування допомагає точно виявити причину хвороби за наявності кількох контактів: наприклад, із пташиним пір'ям удома та із сіном на робочому місці.

Вагомим складником діагностики та прогнозування перебігу ГП є КТВРЗ зі знімками на вдиху та видиху. ГП зазвичай характеризується дифузними затемненнями паренхіми легень у вигляді матового скла, центрилобулярними вузликами, мозаїчним зниженням прозорості легеневої тканини та захопленням повітря на знімках на видиху, зазвичай із краніокаудальним поширенням (рис.). Окрім того, можуть спостерігатися консолідація та кісти легень, а в разі фібротичного ГП – грубий сітчастий рисунок, тракційні бронхоектази, іноді стільниковий рисунок.

Обмежена специфічність результатів КТВРЗ та невідомі контакти з антигенами можуть зумовлювати потребу в подальшій діагностичній оцінці в багатьох пацієнтів з ІЗЛ. Додатковою процедурою в такому випадку часто виступає бронхоальвеолярний лаваж. Отримані промивні води аналізують щодо наявності імунних клітин (альвеолярних макрофагів, лімфоцитів, нейтрофілів та еозинофілів). ГП часто притаманний лімфоцитоз промивних вод, який визначають як частку лімфоцитів >15%. За нефібротичного ГП кількість лімфоцитів може перевищувати 50%, натомість за фібротичних форм хвороби спостерігається менш виразний

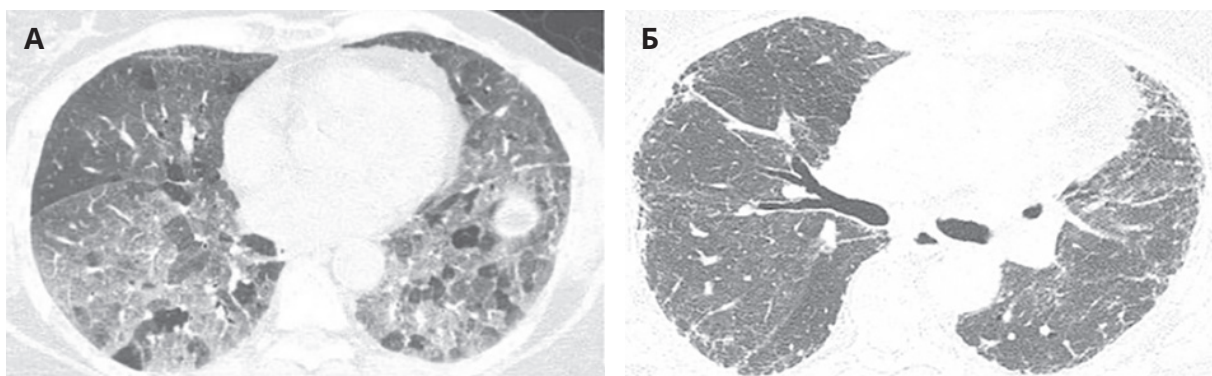


Рис. А – КТВРЗ на видиху. Запальна форма ГП із затемненнями у вигляді матового скла та центрилобулярними вузликами з виразним захопленням повітря.
Б – фібротичний ГП із тракційними бронхоектазами та сітчастим рисунком, помірним мозаїчним затемненням і центрилобулярними вузликами у вигляді матового скла

лімфоцитоз або навіть нормальна кількість лімфоцитів, особливо в курців і пацієнтів похилого віку. У нещодавно опублікованих рекомендаціях Американського торакального товариства, Японського респіраторного товариства та Латиноамериканської торакальної асоціації (ATS/JRS/ALAT, 2020) стверджується, що лімфоцитоз промивних вод бронхоальвеолярного лаважу на рівні 30% є пороговим значенням, за яким ГП можна диференціювати від ідіопатичного фіброзу легень чи саркоїдозу. Крім цитологічного аналізу, лаваж дає змогу виключити інфекційні патології дихальної системи, в тому числі спричинені мікобактеріями.

Якщо, незважаючи на попередні обстеження, діагноз залишається невстановленим, призначають гістопатологічне дослідження: трансbronхіальну щипцеву біопсію легень (ТББ), трансbronхіальну легеневу кріобіопсію (ТБЛКБ) та хірургічну біопсію легень (ХБЛ). ТБЛКБ та ХБЛ віддають перевагу над ТББ, хоча ТБЛКБ супроводжується більшим ризиком кровотечі з дихальних шляхів і пневмотораксу порівняно з ТББ і потребує більшого досвіду лікаря та ретельного відбору пацієнтів. ХБЛ є золотим стандартом отримання зразків тканини, хоча цій процедурі теж притаманний ризик кровотеч, пневмотораксу, післяпроцедурних загострень і смерті.

Нефібротичний ГП характеризується бронхіолоцентричною експансією інтерстицію з лімфоцитами, періодичними плазмоцитами й еозинофілами, рідкісними лімфоїдними агрегатами без зародкових центрів. Окрім того, виявляють хронічний целюлярний бронхіоліт і перибронхіальну гранульоматозну інфільтрацію. При фібротичному ГП ознаки є схожими, але інфільтрат бідний на клітини та спостерігається виразний фіброз. У деяких випадках за ГП можуть спостерігатися радіологічні патерни, притаманні іншим хворобам, наприклад неспецифічній інтерстиційній пневмонії або організувальній пневмонії.

Лікування

Наріжним каменем лікування пацієнтів із ГП є виявлення й усунення потенційного причинного фактора, оскільки продовження контакту з ним може призвести до подальшого погіршення функції легень, а його усунення допомагає підтвердити діагноз. Слід зауважити, що в багатьох пацієнтів ідентифікувати причинний антиген не вдається.

У терапії ГП широко застосовуються імуносупресанти, зокрема системні глюкокортикоїди, мікофенолату мофетил, азатіоприн і ритуксимаб, хоча якісні клінічні дослідження цих препаратів у осіб із ГП відсутні. Продemonстровано також сприятливий ефект антифібротичного препарату нінтеданібу. Першою лінією фармакотерапії для осіб, у яких усунення антигену не сприяє полегшенню, є лікування стероїдами.

При ГП нерідко спостерігається значне погіршення загального фізичного стану, тому доцільною може бути амбулаторна легенева реабілітація. Пацієнтам з ІЗЛ із гіпоксемією в спокої та з індукованою фізичним навантаженням гіпоксемією при реабілітації показано оксигенотерапію.

Певна частка пацієнтів із прогресивним ГП можуть бути кандидатами для пересадки легень, хоча якщо причинний фактор не був усунений, може розвинутися ГП трансплантата. Пацієнтам із прогресивною хворобою, які не підходять для трансплантації, потрібна паліативна допомога. Значну частину респіраторних симптомів можна зменшити завдяки симптоматичним препаратам, поведінковим стратегіям, спеціалізованій сестринській допомозі та психологічній підтримці.

Природний перебіг і прогнозування наслідків ГП

Природний перебіг ГП залежить від фенотипу хвороби. Ознаки запального ГП асоціюються

з кращим прогнозом і кращою виживаністю, ніж фібротична форма. Несприятливими прогностичними чинниками є похилий вік, чоловіча стать, гірший вихідний стан дихальної системи, зниження форсованої ємності легень на >10% і легенева гіпертензія.

Пов'язана зі здоров'ям якість життя пацієнтів із ГП гірша, ніж при ідіопатичному фіброзі легень чи інших ІЗЛ, що частково є наслідком складних психосоціальних проблем, асоційованих із виявленням та уникненням причинних антигенів. Близько 50% пацієнтів із ГП страждають на розлади емоційно-настрєвої сфери, а 28% мають депресію.

Описано низку прогностичних біомаркерів ГП. Окрім ознак фіброзу на КТВРЗ, часто використовуваним біомаркером є кількість лімфоцитів у промивних водах бронхоальвеолярного лаважу: вищий лімфоцитоз асоціюється із запальними формами, а нижчий – із гіршим прогнозом. Маркери ушкодження епітеліальних клітин і пневмоцитів (KL-6, SP-D), запальні медіатори та відкладення білка періостину асоціюються з підвищеною смертністю, а матриксна металопротеїназа-7 – із підвищеним

ризиком фіброзу та смерті. Відмінності в тригерному антигені загалом не впливають на прогноз, але якщо антиген не вдається визначити, то прогноз є гіршим.

Значна кількість осіб із ГП мають ознаки або серологічні маркери автоімунного ураження, котрі можуть учетверо підвищувати смертність порівняно з пацієнтами без таких ознак.

Висновки

ГП є поширеним ІЗЛ, діагностика якого покращується паралельно технічному прогресу. Незважаючи на лікування, прогноз для багатьох осіб із ГП є несприятливим. Оскільки за деяких типів ІЗЛ імуносупресія є шкідливою, необхідні ретельні дослідження ролі імуносупресантів у лікуванні різних фенотипів ГП. Крім того, потрібне подальше вивчення антифібротичної терапії. Хоча ідентифікація й усунення причинного антигена мають ключове значення в лікуванні, антиген не завжди вдається виявити, що зумовлює потребу в дослідженнях у цьому напрямі.

Література

Barnes H., Troy L., Lee C.T., Sperling A., Strek M., Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022; 77: 442-45. doi: 10.1111/all.15017.

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ: ВИБІР ПРОБІОТИЧНОГО ШТАМУ ТА ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОБІОТИКІВ І СИНБІОТИКІВ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Атопічний дерматит (АтД) являє собою хронічний запальний дерматоз, який схильний до рецидивування та виникає в осіб із генетичною схильністю [1]. Протягом останніх років реєструють зростання щорічної захворюваності на АтД: згідно з Фінською національною базою даних найчастіше на АтД страждають діти та підлітки віком 0-14 років (47,46%), а також працездатні хворі віком 15-60 років (43,74%) [2].

Незважаючи на те що механізми розвитку АтД остаточно не з'ясовані, ключовими патогенетичними ланками вважають порушення імунологічної функції та дисрегуляцію шкірного бар'єра [3]. Водночас такі фактори навколишнього середовища (рис. 1), як нераціональні харчові звички, різкі зміни способу життя, вплив алергенів, також асоційовані з розвитком АтД. До кліматичних умов, пов'язаних із підвищенням ризику АтД, відносять низький тиск повітряних парів [4]; психологічні чинники відіграють важливу роль у розвитку АтД: згодом АтД призводить до появи депресії [5].

Патогенез АтД: короткі відомості

Хоча патогенез АтД продовжує вивчатися, десятиліття досліджень указують на патогенетичний зв'язок АтД із генетичною схильністю, впливом навколишнього середовища, порушенням цілісності шкірного бар'єра, імунною дисрегуляцією та мікробним дисбалансом (рис. 1).

Розвиток АтД спричиняють різні чинники: забруднення повітря, низький тиск пару, спадковість, психологічні чинники, етнічна приналежність, дисрегуляція шкірного бар'єра, кишковий дисбактеріоз, імунна дисрегуляція. АтД зумовлює виникнення свербіжів та збільшення фінансового тягаря.

Це свідчить про те, що АтД є системним органозалежним алергічним захворюванням, за якого після ушкодження поверхневого шару шкіри та порушення цілісності епідермального бар'єра

антигени проникають у шкіру, продукуючи хемокини й медіатори запалення (інтерлейкін-25 (ІЛ-25), ІЛ-33 та тимічний стромальний лімфопоетин). Th-клітини трансформуються в Th2 та виробляють ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-5 [6]. Активуються Th1, Th17, Th22 й інші сигнальні шляхи; синтезуються різноманітні цитокіни та фактори росту, залучені в запальну імунну відповідь через сигнальний шлях янус-кінази (JAK), посилюючи диференціацію Th2-клітин. Подряпини разом з ендогенними й іншими екзогенними тригерами (гістамін, протеази, субстанція Р, різні інтерлейкіни, алергени навколишнього середовища) призводять до активації кератиноцитів і посилення запалення шкіри [6]. Прозапальні медіатори та запальний процес спричиняють інтенсивне розчухування, подальше пошкодження шкірного бар'єра, яке посилюють патогенні й умовно-патогенні бактерії.

Кишківник відіграє важливу роль в імунній відповіді. Природні кілери, лімфоїдні клітини вродженого імунітету, кишкова мікрофлора регулюють одне одного задля підтримки кишкового гомеостазу, належного функціонування імунітету [8]. Здорова мікрофлора кишківника чинить захисний ефект [9], тоді як порушення кишкового мікробіому в ранньому дитинстві погіршує імунну дисфункцію в дітей з АтД [10]. Різноманітні способи відновлення екології кишківника, навіть трансплантацію фекальної мікробіоти, розглядають як методи лікування АтД [11]. Доцільність такого підходу підтверджує низьке мікробне різноманіття, асоційоване зі зростанням захворюваності на АтД [12]. Збільшення тяжкості клінічної симптоматики у хворих на АтД пов'язане

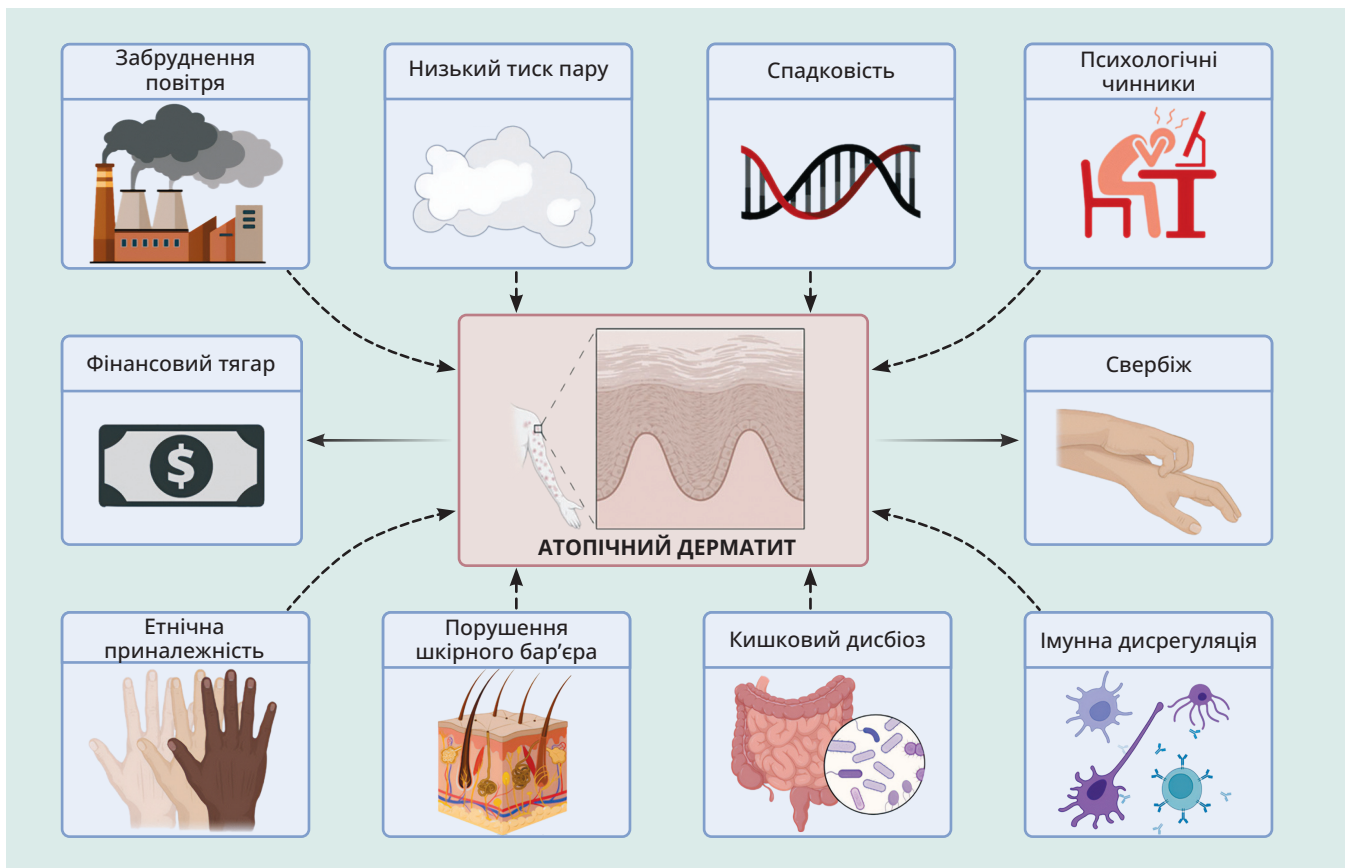


Рис. 1. Причини та наслідки АтД [7]

зі зменшенням кількості біфідобактерій у кишківнику [7]. І навпаки, велика кількість патогенних *Clostridium difficile* у фекаліях пацієнтів з АтД свідчить про зменшення кількості корисних бактерій, імунну дисфункцію, підвищення проникності кишківника. Дослідження продемонстрували, що колонізація кишкової флори передуює виникненню АтД [12], тому своєчасне підтримання кишкового мікробіому в здоровому стані розглядають як перспективний лікувально-профілактичний захід.

Лікування та профілактика АтД: місце пробіотиків

Метою лікування АтД вважають зменшення інтенсивності запалення, підсилення та відновлення бар'єрної функції шкіри, зменшення свербіж, запобігання виникненню суперінфекції, спричиненої деградацією рогового шару [7]. Різноманітні експериментальні та клінічні дослідження довели, що призначення пробіотиків при АтД є патогенетично обґрунтованим через їхню здатність зменшувати запалення завдяки зниженню вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини- α), інтерферону- γ , високочутливого С-реактивного білка та збільшенню експресії ІЛ-10, протизапальних цитокінів у мезентеріальних лімфатичних вузлах [13].

Нормалізація мікробного складу забезпечує захист слизової оболонки від хвороботворних мікроорганізмів; окрім цього, застосування пробіотиків пов'язане з позитивними метаболічними змінами у вигляді покращення травлення, поліпшення засвоєння харчових інгредієнтів, тенденцією до зниження сироваткового вмісту глікемії, інсулінемії та резистентності до інсуліну [13].

Такі патогенетичні механізми дії пробіотиків зумовлюють вірогідні клінічні ефекти, що передусім дають змогу зменшити активність запального процесу: метааналіз 7 рандомізованих контрольованих досліджень – РКД ($n=241$) підтвердив, що призначення пробіотиків хворим на АтД асоційовано зі зниженням тяжкості захворювання, котру оцінювали за допомогою шкали SCORAD (середня різниця, СР 7,90; 95% довірчий інтервал, ДІ від -7,25 до -6,92; $p<0,00001$) і покращенням якості життя (СР -7,68; 95% ДІ від -14,08 до -1,29; $p=0,02$) [14] (рис. 2).

Аналогічні дані отримано ще в декількох роботах: метааналіз 13 досліджень довів, що застосування пробіотиків сприяє покращенню значень шкали SCORAD порівняно з контролем (СР -3,07; 95% ДІ від -6,12 до -0,03; $p<0,001$) [15]. Причому пероральний прийом *Lactobacillus*-умісних пробіотиків забезпечує вірогідне зменшення тяжкості АтД

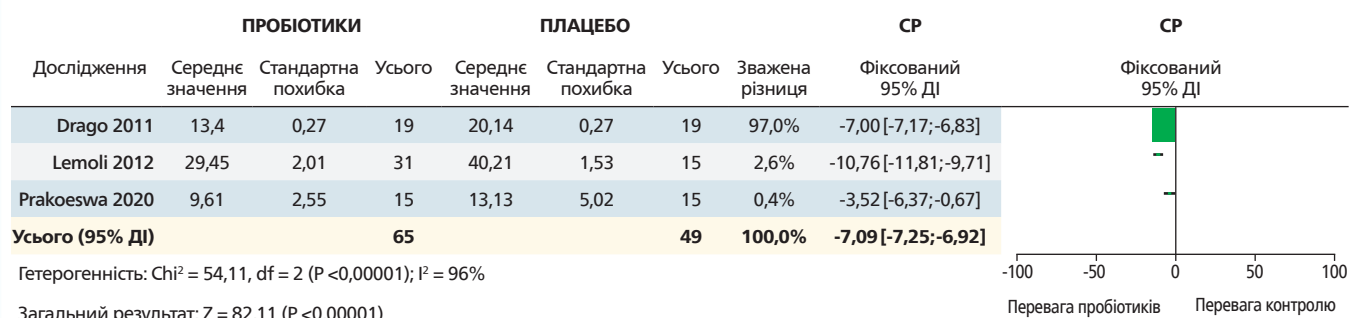


Рис. 2. Вплив пробіотиків на значення шкали SCORAD [14]

та зниження кількості балів за шкалою SCORAD (CP -2,90; 95% ДІ від -4,21 до -1,59; $p < 0,00001$) [16].

Метааналіз 22 статей ($n = 3280$) підтвердив, що прийом пробіотиків під час вагітності та/або в грудному віці асоційований зі значним зниженням захворюваності на АтД (відносний ризик, BP 0,81; 95% ДІ 0,70-0,93; $p < 0,05$), причому найефективнішим виявилось застосування пробіотиків, які містили штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* (BP 0,68; 95% ДІ 0,52-0,90; $p < 0,05$) [17]. Автори цієї роботи відзначили цікавий факт: профілактична ефективність пробіотиків зберігалася незалежно від географічного ареалу – вони чинили свою благодійну дію як у США, Європі (BP 0,74; 95% ДІ 0,61-0,91; $p < 0,05$), так і в Австралії (BP 0,83; 95% ДІ 0,73-0,96; $p < 0,05$) [17].

Метааналіз 7 РКД довів, що пробіотики перевершують плацебо не тільки в лікуванні, а й у профілактиці АтД (BP 0,83; 95% ДІ 0,73-0,94), особливо при застосуванні штамів *L. rhamnosus* або змішаних пробіотиків [18]. Отже, накопичено достатню кількість даних, що демонструють доцільність застосування *Lactobacillus*-умісних пробіотиків.

Lactobacillus у лікуванні АтД: яким штамам віддати перевагу?

Рід *Lactobacillus* надзвичайно чисельний і представлений, зокрема, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. sakei*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. johnsonii*, *L. pentosus* і *L. brevis*, ефективність яких у лікуванні та профілактиці АтД оцінювалася в різноманітних дослідженнях (рис. 3). Доведено, що *Lactobacillus* виробляють різні речовини (органічні кислоти, перекис водню, низькомолекулярні протимікробні препарати, бактеріоцини й інгібітори адгезії), які стимулюють уроджений імунітет і сприяють формуванню збалансованих мікробних спільнот завдяки конкурентному відторгненню та протимікробній активності щодо патогенних бактерій [7]. Прийом *Lactobacillus* знижує рівень IgE в сироватці крові, сприяє балансу Th1/Th2 та відновленню кишкового бар'єра, покращенню імунної функції та шкірного бар'єра [7].

L. rhamnosus

Найвивченішим видом *Lactobacillus* є *L. rhamnosus*, який має переконливу доказову базу своєї ефективності. В експериментах доведено, що пептидоглікан *L. rhamnosus* здатний регулювати імунну функцію епітеліальних і дендритних клітин кишечника людини, а призначення *L. rhamnosus* знижує концентрацію еозинофільного катіонного білка, еозинофілів, IL-3 та сироваткового IgE, підтримує баланс Th1/Th2, прискорює імунне дозрівання, стимулює клітини периферичної крові синтезувати IL-10, перетворює фактор росту- β та регулює вироблення інтерферону- γ в шкірі [7].

Клінічні дослідження також підкреслюють безпечність і результативність *L. rhamnosus*: у межах багатоцентрового педіатричного РКД встановлено, що 3-місячне застосування комбінованого *L. rhamnosus*-умісного пробіотика сприяє зменшенню тяжкості АтД, оціненого за допомогою SCORAD (відношення шансів 2,56; 95% ДІ 1,13-5,8; $p = 0,012$) [19]. У клінічних дослідженнях у немовлят віком 0-2 роки спостерігали зниження частоти виникнення атопічної екземи, якщо їхні матері приймали *L. rhamnosus* під час вагітності, а профілактичний ефект зберігався до 4 років [20]. Застосування *L. rhamnosus* не тільки сприяє зменшенню тяжкості захворювання, покращенню якості життя, а й зниженню добового дозування топічних кортикостероїдів [21].

АтД є поширеним захворюванням у дітей. *Lactobacillus* прискорюють дозрівання імунної системи, підтримують кишковий гомеостаз, покращують кишковий мікробіом і в підсумку нівелюють симптоми АтД.

Здатність *L. rhamnosus* поліпшувати перебіг АтД має найвищий рівень доказовості: метааналіз 11 РКД, в яких для лікування АтД використовували *L. rhamnosus* як моноштам або в комбінації з іншими пробіотиками, довів статистично значуще зниження захворюваності на АтД у дітей ≤ 2 років (BP 0,60; 95% ДІ 0,47-0,75; $p < 0,00001$) і в дітей 6-7 років (BP 0,62; 95% ДІ 0,50-0,75; $p < 0,00001$) [22].

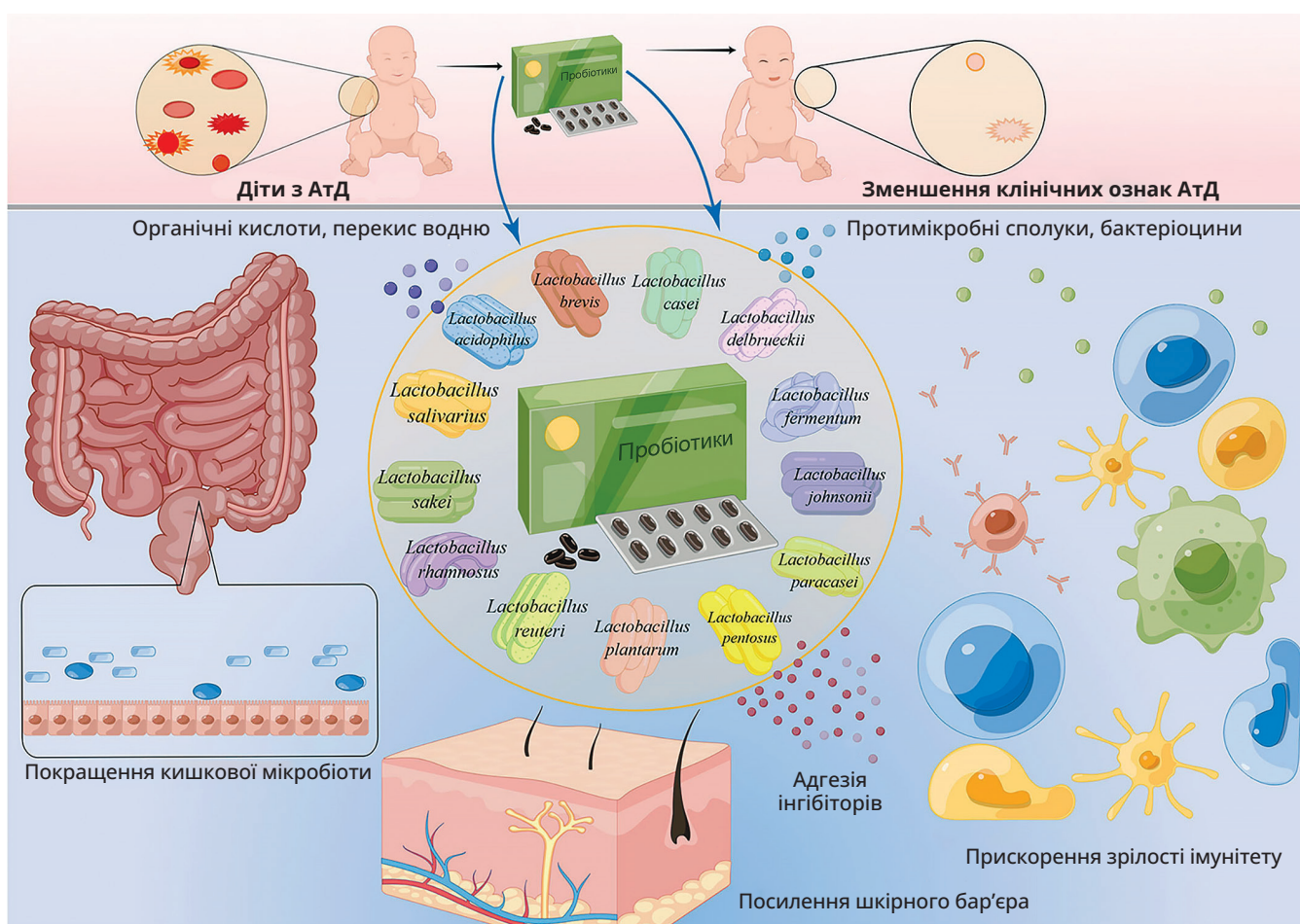


Рис. 3. *Lactobacillus* у лікуванні та профілактиці АтД [7]

L. acidophilus

L. acidophilus, інший представник родини *Lactobacillus*, відомий доведеною здатністю знижувати судинну проникність, пригнічує запальну відповідь шляхом активації регуляторних Т-лімфоцитів і Th1-клітин, зменшує рівень загального IgE в сироватці крові, а також нівелює ознаки АтД у дітей і дорослих [7]. У клінічних дослідженнях *L. acidophilus* довів добрий профіль безпеки та високу ефективність у лікуванні АтД.

Бажана: *Lactobacillus*-умісний синбіотик

Протягом останніх років поповнюється доказова база доцільності застосування синбіотиків у лікуванні АтД. Термін «синбіотик» було запроваджено відносно нещодавно; згідно з положеннями міжнародного консенсусу це «суміш, що складається з живих мікроорганізмів і субстрату (субстратів), які вибірково використовуються мікробами організму господаря, що дає користь для здоров'я господаря» [23], тобто синбіотик являє собою поєднання пробіотичних штамів із пребіотиком.

Результати клінічних досліджень підтверджують ефективність синбіотиків у лікуванні АтД: доведено, що застосування багатокомпонентних синбіотиків сприяє поліпшенню функціонування шкірного бар'єра [24], знижує тяжкість захворювання [25] та зменшує виразність симптомів [26]. Зазначені результати підтвердив метааналіз 6 досліджень, у якому доведено, що використання синбіотика протягом 8 тижнів сприяє значному зниженню індексу SCORAD (-6,56; 95% ДІ від -11,43 до -1,68; $p=0,008$), причому ефективність синбіотиків у лікуванні АтД перевищує таку пробіотиків [27]. Прийом синбіотика асоційований із тенденцією до зменшення сумарного відносного ризику АтД (0,44; 95% ДІ 0,11-1,83; $p=0,26$) [27].

Бажана, сучасний високодозовий *Lactobacillus*-умісний синбіотик (виробник – Sorpharma), може бути успішно застосований у лікуванні та профілактиці АтД. Його пробіотична складова представлена двома штамми лактобактерій: *L. rhamnosus* і *L. acidophilus*, безпечність та ефективність яких у терапії АтД доведено в межах експериментальних і клінічних досліджень, а також підтверджено систематичними оглядами та метааналізами.

Протизапальна й імуномодуляторна активність комбінації *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* дає змогу відновити цілісність кишкового бар'єра, зменшити рівень прозапальних цитокінів, IgE та нівелювати клінічні ознаки АтД. Пребіотичну складову Бажани представляє інулін, який слугує субстратом для мікробної ферментації та вироблення коротколанцюгових жирних кислот. Доведено, що інулін сприяє відновленню кишкового бар'єра, детоксикації канцерогенів, розквіту «корисних» мікробів [28], посилюючи таким чином дію штамів *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* і мінімізуючи вплив оксидативного стресу. Наявність у складі Бажани ліофілізованих дріжджів *Saccharomyces boulardii* надає препарату додаткові переваги завдяки їхній здатності виводити патогенні мікроорганізми, створювати умови для розмноження власної сапрофітної мікрофлори. Активні речовини Бажани розташовані в капсулі, яка захищає пробіотики під час транзиту верхніми відділами шлунково-кишкового тракту та допомагає підтримувати стабільність і життєздатність усіх її компонентів. Кожна капсула Бажани містить *L. rhamnosus* (1×10^9 КУО), *L. acidophilus* ($2,5 \times 10^9$ КУО), інулін (25 мг) і *S. boulardii* ($2,5 \times 10^9$ КУО). Синбіотик

Бажана можна використовувати як у дітей ≥ 3 років, так і в дорослих, призначаючи відповідну форму випуску (капсули/порошок-саше) та дозування (2 капсули або 1 капсула/саше відповідно), та рекомендує приймати препарат 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Висновки

Згідно з даними доказової медицини пробіотики здатні запобігти виникненню АтД та зменшити тяжкість захворювання. Застосування *Lactobacillus*-умісних пробіотиків дає змогу відновити цілісність кишкового бар'єра, знизити рівень прозапальних цитокінів, сироваткового IgE та зменшити клінічні ознаки АтД; найдієвішими пробіотичними лактобактеріями є *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*. Результативність використання багатокомпонентних синбіотиків (комбінації пробіотиків і пребіотика) перевищує ефективність пробіотиків. Високодозовий синбіотик Бажана, який містить пробіотичні штами з доведеною ефективністю *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, пребіотик інулін і *S. boulardii*, може використовуватися в схемах лікування та профілактики АтД.

БАЖАНА

ВИСОКОДОЗОВИЙ ПРОБІОТИК

6 мільярдів бактерій
підсилених інуліном

Прийом 1 раз на добу

Для дорослих та дітей
віком з 3-х років



на добу



Література

1. Armario-Hita J.C., Galán-Gutiérrez M., Dodero-Anillo J., et al. Updated review on treatment of atopic dermatitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2023; 33 (3): 158-167. doi: 10.18176/jiaci.0906.
2. Salava A., Rieppo R., Lauerma A., et al. Age-dependent distribution of atopic dermatitis in primary care: a nationwide population-based study from Finland. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00738. doi: 10.2340/actadv.v102.2287.
3. Yang G., Seok J.K., Kang H., et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (8): 2867. doi: 10.3390/ijms21082867.
4. Yokomichi H., Mochizuki M., Shinohara R., et al. Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with climate conditions in the first 6 months of life: Japan Environment and Children's Study (JECS). *PLoS One.* 2022; 17 (5): e0268204. doi: 10.1371/journal.pone.0268204.
5. Chatrath S., Lei D., Yousaf M., et al. Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 87 (3): 582-591. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.061.
6. Cosmi L., Maggi L., Mazzoni A., et al. Biologicals targeting type 2 immunity: lessons learned from asthma, chronic urticaria and atopic dermatitis. *Eur. J. Immunol.* 2019; 49 (9): 1334-1343. doi: 10.1002/eji.201948156.
7. Xie A., Chen A., Chen Y., et al. Lactobacillus for the treatment and prevention of atopic dermatitis: clinical and experimental evidence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1137275. doi: 10.3389/fcimb.2023.1137275.
8. Cairo C., Webb T.J. Effective barriers: the role of NKT cells and innate lymphoid cells in the gut. *J. Immunol.* 2022; 208 (2): 235-246. doi: 10.4049/jimmunol.2100799.
9. Méndez C.S., Bueno S.M., Kalergis A.M. Contribution of gut microbiota to immune tolerance in infants. *J. Immunol. Res.* 2021; 2021: 7823316. doi: 10.1155/2021/7823316.
10. Lee M.J., Park Y.M., Kim B., et al. Disordered development of gut microbiome interferes with the establishment of the gut ecosystem during early childhood with atopic dermatitis. *Gut Microbes.* 2022; 14 (1): 2068366. doi: 10.1080/19490976.2022.2068366.
11. Kim J.H., Kim K., Kim W. Gut microbiota restoration through fecal microbiota transplantation: a new atopic dermatitis therapy. *Exp. Mol. Med.* 2021; 53 (5): 907-916. doi: 10.1038/s12276-021-00627-6.
12. Galazzo G., van Best N., Bervoets L., et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1584-1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024.
13. Rusu E., Enache G., Cursaru R., et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18 (2): 926-931. doi: 10.3892/etm.2019.7678.
14. Umborowati M.A., Damayanti D., Anggraeni S., et al. The role of probiotics in the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Health Popul. Nutr.* 2022; 41 (1): 37. doi: 10.1186/s41043-022-00318-6.
15. Huang R., Ning H., Shen M., et al. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.
16. Tanojo N., Citrashanty I., Utomo B., et al. Oral postbiotics derived from *Lactobacillus* sp. in treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Dermatovenereol. Alp. Pannonica Adriat.* 2023; 32 (2): 41-47.
17. Yin D.G., He Z., Duan X., et al. Effect of probiotic supplementation during pregnancy and infancy in preventing atopic dermatitis in children: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019; 21 (1): 82-88. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.01.015.
18. Wang F., Wu F., Chen H., et al. The effect of probiotics in the prevention of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Pediatr.* 2023; 12 (4): 731-748. doi: 10.21037/tp-23-200.
19. Cukrowska B., Ceregra A., Maciorkowska E., et al. The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1169. doi: 10.3390/nu13041169.
20. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9372): 1869-71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
21. Carucci L., Nocerino R., Paparo L., et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33 (8): e13836. doi: 10.1111/pai.13836.
22. Voigt J., Lele M. *Lactobacillus rhamnosus* used in the perinatal period for the prevention of atopic dermatitis in infants: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2022; 23 (6): 801-811. doi: 10.1007/s40257-022-00723-x.
23. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17 (11): 687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
24. Kim S., Han S.Y., Lee J., et al. Bifidobacterium longum and galactooligosaccharide improve skin barrier dysfunction and atopic dermatitis-like skin. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2022; 14 (5): 549-564. doi: 10.4168/aaair.2022.14.5.549.
25. Aldaghi M., Tehrani H., Karrabi M., et al. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (2): 812-817. doi: 10.1080/09546634.2020.1782319.
26. Ibáñez M.D., Rodríguez Del Río P., González-Segura Alsina D., et al. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (12): 1851-1858. doi: 10.1007/s00431-018-3253-4.
27. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., et al. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (3): 236-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.
28. Hutchinson N.T., Wang S.S., Rund L., et al. Effects of an inulin fiber diet on the gut microbiome, colon, and inflammatory biomarkers in aged mice. *Exp. Gerontol.* 2023; 176: 112164. doi: 10.1016/j.exger.2023.112164.

МОНТЕЛУКАСТ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ: НЕВРОПСИХІАТРИЧНА БЕЗПЕКА (ОГЛЯД ДОКАЗОВИХ ДАНИХ)

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Монтелукаст, найширше використовуваний модифікатор лейкотрієнів, являє собою селективний антагоніст лейкотрієнових рецепторів (АЛР) із виразною протизапальною та бронхолітичною активністю. Нині він має декілька офіційних показань до застосування як у дорослій, так і в педіатричній популяції: бронхіальна астма (БА) [4, 22, 25, 32], алергічний риніт (АР) [21], профілактика астматичного нападу, спричиненого фізичним навантаженням (рис. 1) [31]; інколи його також призначають поза зареєстрованими показаннями: хронічне обструктивне захворювання легень, синдром обструктивного апное сну (СОАС) [15]. Протягом останніх років з'являються докази доцільності використання монтелукасту в схемах лікування весняного алергічного кератокон'юнктивіту [12], ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому, профілактиці тромботичних ускладнень [3], терапії COVID-19 [1], atopічного дерматиту [6].



Рис. 1. Офіційні показання до застосування монтелукасту

СУЧАСНА ДОКАЗОВА БАЗА

ЕФЕКТИВНОСТІ

Монтелукаст зробив значний внесок у досягнення контролю над перебігом БА завдяки своїм протизапальній і бронхолітичній діям, а простота його застосування, одноразовий пероральний режим прийому зробили препарат надзвичайно затребуваним у педіатричній практиці [17]. Доказовий портфель монтелукасту продовжує поповнюватися новими свідоцтвами ефективності: рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), систематичні огляди та метааналізи підтверджують високу результативність препарату в лікуванні педіатричної БА [26], СОАС [18], підтримують доцільність його комбінації з інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) у зв'язку зі значним підвищенням ефективності останніх у лікуванні БА [29]. Результативність монтелукасту в нівелюванні СОАС, який зазвичай виникає в дітей на тлі хронічного аденоїдиту, настільки висока, що нині його застосування вважається ефективним способом уникнути хірургічного втручання з видалення гіпертрофованих аденоїдів і мигдаликів [15]. Сприятливий вплив монтелукасту на СОАС у дітей підтверджують експерти Кокранівського товариства [16]. Встановлено, що монтелукаст не тільки ефективно нівелює симптоми АР (середня різниця -0,28; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,54 до -0,023; $p=0,033$) порівняно з плацебо [30], а й на відміну від антигістамінних засобів краще запобігає появі патологічних ознак уночі (середня різниця -0,04; 95% ДІ від -0,08 до -0,01; $p=0,008$) [28].

НЕВРОПСИХІАТРИЧНИЙ ПРОФІЛЬ

БЕЗПЕКИ

Результати РКД

Отримання таких різючих даних щодо ефективності препарату супроводжувалося ретельним аналізом загального профілю безпеки монтелукасту. Первинно накопичені дані давали змогу вважати монтелукаст відносно безпечним препаратом для застосування в педіатричній практиці, оскільки частота повідомлень про виникнення побічних дій була зіставною з такою в контрольній групі [5]. Результати РКД, інструкція до препарату попереджали про низький ризик розвитку небажаних реакцій і перелічували найімовірніші з них: лихоманка, інфекція верхніх дихальних шляхів і загострення БА. Добру переносимість і високу безпеку перорального монтелукасту відзначено у великій кількості досліджень, автори яких не спостерігали жодних серйозних побічних дій на тлі його застосування [12, 15, 26]. Нещодавно опубліковане проспективне двоцентрове когортне дослідження підтвердило добрий

профіль безпеки монтелукасту та можливість його застосування у вагітних, оскільки прийом препарату не супроводжувався виникненням серйозних уроджених аномалій (скореговане відношення шансів (ВШ) 0,78; 95% ДІ 0,23-2,05; $p=0,653$), мертвонародженням, спонтанними абортами, передчасними пологами, низькою вагою при народженні [13].

І ось на тлі досить вдалого та впевненого існування монтелукасту на міжнародному фармацевтичному ринку спочатку з'являються поодинокі повідомлення, а потім результати РКД, в яких описується здатність монтелукасту провокувати різноманітні невропсихіатричні побічні дії: порушення сну, включаючи нічні кошмари, галюцинації, дезорієнтацію, безсоння, сомнамбулізм, психомоторну гіперактивність, дратівливість, неспокій, тривожність, збудження, агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресію, суїцидальні думки, порушення уваги, погіршення пам'яті [8-10, 33]. Причому зазначені побічні ефекти спостерігали як у пацієнтів із психічними захворюваннями в анамнезі, так і без них [9].

Наведемо дані масштабного епідеміологічного дослідження, в якому аналізували ймовірність розвитку різноманітної невропсихіатричної симптоматики у хворих на БА ($n=72\,490$) й АР ($n=82\,456$): на тлі прийому монтелукасту цей ризик визнаний імовірним, але невеликим (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,04-1,19) [33]. Найчастіше хворих на БА турбували тривожні розлади (ВШ 1,21; 95% ДІ 1,05-1,20), тоді як пацієнтам з АР більше докучало безсоння (ВШ 1,15; 95% ДІ 1,05-1,27) [33]. Канадські дослідники зафіксували 898 невропсихіатричних випадків і порівняли частоту їх виникнення в контрольній групі дітей ($n=3497$) [10]. Виявилось, що ризик розвитку будь-якої психоневрологічної події є вищим у тих дітей, які приймали монтелукаст із приводу БА (ВШ 1,91; 95% ДІ 1,15-3,18; $p=0,01$), причому найчастіше маленькі пацієнти страждали від тривоги (48,6%) та/або порушення сну (26,1%) [10].

Аналіз бази даних VigiBase

Розглядаючи питання безпеки будь-якого лікарського засобу, зазвичай аналізують інформацію, що міститься у VigiBase – найбільшій усесвітній базі даних щодо індивідуальної безпеки ліків (ICSR), яка створена та працює під патронатом Всесвітньої організації охорони здоров'я. Дані, накопичені у VigiBase, використовуються фармацевтичною промисловістю, академічними установами та регуляторними органами для визначення статистичної ймовірності виникнення побічних дій, оновлення періодичних звітів, порівнянь зареєстрованих ICSR із даними фармацевтичних компаній тощо.

Відомості про невропсихіатричні побічні дії монтелукасту надходять у VigiBase та зберігаються там. Як свідчить один з аналітичних оглядів цієї бази даних, у загальній популяції монтелукаст провокує виникнення депресії (ЗВШ 6,93; 95% ДІ 6,5-7,4), головного болю (ЗВШ 1,85; 95% ДІ 1,75-1,970), безсоння (ЗВШ 5,08; 95% ДІ 4,8-5,4), тривожності (ЗВШ 5,11; 95% ДІ 4,8-5,5), задишки (ЗВШ 1,30; 95% ДІ 1,20-1,41), запаморочення (ЗВШ 0,89; 95% ДІ 0,82-0,97) [11]. У педіатричній популяції прийом монтелукасту асоційований із розвитком агресії (ЗВШ 24,99; 95% ДІ 23,5-26,6), суїцидальних думок (ЗВШ 20,4; 95% ДІ 19-22), кошмарів (ЗВШ 22,46; 95% ДІ 20,9-24,2) [11]. Інші вчені, які також ретроспективно аналізували звіти ICSR, представлені у VigiBase, констатували, що застосування монтелукасту в немовлят <2 років переважно асоційоване з розладами сну, в дітей 2-11 років – із депресією/тривогою, в підлітків 12-17 років – із суїцидальною поведінкою, депресією/занепокоєнням [2]. Нещодавній аналіз VigiBase підтвердив імовірність виникнення кошмарів на тлі прийому монтелукасту, причому найбільше поширення цього симптому зафіксовано в дітей 5-10 років [27]. Покращення стану пацієнтів зазвичай визначають після скасування препарату, яке сприяє повному нівелюванню невропсихіатричної симптоматики [27].

Механізм виникнення

Нині точні механізми впливу монтелукасту на мозок не відомі; припускають, що його метаболіти можуть перешкоджати детоксикації глутатіону або порушувати регуляцію різних нейромедіаторних шляхів, зокрема тих, які беруть участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [19].

СТАВЛЕННЯ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

ОФІЦІЙНИХ РЕГУЛЯТОРІВ

Американський регулятор

Ця інформація, безперечно, привернула увагу регуляторних органів, і першим на проблему відреагувало Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA). Перші 9 років активного клінічного застосування монтелукасту майже не затьмарювалися повідомленнями щодо особливостей його невропсихіатричного профілю безпеки, поки у 2007 р. FDA не отримало листа від американського сенатора, в якому він інформував регуляторний орган щодо появи тремору, депресії, суїцидальних думок у пацієнтів, які приймали зазначений АЛР (рис. 2) [8]. Того самого року FDA публікує раннє попередження, а у 2009 р. в інструкції до монтелукасту з'являється інформація щодо можливих невропсихіатричних побічних реакцій.

У 2009-2010 рр. перелік можливих побічних дій доповнили агресивна поведінка, сомнамбулізм і дезорієнтація. Через 5 років питання невропсихіатричної безпеки монтелукасту розглянули Консультативний комітет FDA з безрецептурних препаратів і Консультативний педіатричний комітет (КПК); у 2015 р. експерти FDA після наради з представниками найбільшої електронної медичної бази даних Pubmed представили оновлений звіт щодо безпеки монтелукасту, який презентувала медичній спільноті Американська академія педіатрії [8]. Протягом 2016-2019 рр. прийом монтелукасту почали пов'язувати з можливим розвитком тiku, обсесивно-компульсивного синдрому, дисфемії (функціонального порушення артикуляції). Результатом спільної наради КПК та Консультативного комітету FDA з лікарської безпеки та корекції ризику (ККЛБКР), що відбулась у 2019 р., стало прийняття рішення щодо вивчення механізмів невропсихіатричних побічних дій монтелукасту, встановлення чинників ризику та з'ясування наявності/відсутності симптомів скасування, розроблення спеціального інформаційного листка-вкладиша для пацієнтів і порад для лікарів, додавання до інструкції особливого застереження, котре для максимального привертання уваги медиків і пацієнтів розміщують у чорній рамці [8].

Незважаючи на всі розглянуті докази невропсихіатричних побічних дій, в остаточному звіті щодо клінічного застосування монтелукасту **представники FDA зазначили, що всі препарати мають потенційні побічні ефекти, але продумане використання може максимізувати користь і мінімізувати ризики. Згідно з наявною доказовою базою користь від застосування монтелукасту перевищує можливу шкоду** [9]. «Виявлення побічних ефектів потребує пильності й знань від лікарів, які призначають ліки, та батьків, котрі стежать за своїми дітьми» [24].

Британський регулятор

Британський регулятор, підтримуючи ставлення FDA до питання невропсихіатричної безпеки монтелукасту, зауважує, що такі несприятливі реакції виникають надзвичайно рідко: протягом 2014-2018 рр. у Великій Британії виписано понад 14 млн рецептів на монтелукаст, при цьому зафіксовано тільки 219 випадків, підозрілих щодо виникнення невропсихіатричних реакцій [20]. «Установлено, що порушення сну, депресію й агресію відчуває 1 зі 100 пацієнтів, які приймають цей АЛР, порушення уваги або пам'яті констатує 1 із 1000 хворих, надзвичайно рідко фіксують появу галюцинацій і суїцидальної поведінки: 1 з 10 000 осіб», – підкреслюють експерти [20]. Британський регулятор зазначає, що такі монтелукаст-асоційовані невропсихічні

реакції, як нічні жахи, депресія, безсоння, агресія, тривожність і суїцидальна поведінка, можуть виникнути як у дорослих, так і в дітей, але найчастіше в педіатричній популяції фіксують нічні кошмари, агресію та зміни поведінки. **Зважаючи на невелику частоту виникнення невропсихіатричних побічних дій і високу терапевтичну активність препарату, британський регулятор не бачить підстав для обмеження застосування препарату у хворих на БА, тим паче його відкликання з ринку [20].**

Рекомендації британського регулятора лікарям, які призначають монтелукаст [20]

- Рекомендуємо пацієнтам та особам, які здійснюють догляд за хворими, уважно ознайомитися з переліком невропсихічних реакцій в інструкції для медичного застосування та негайно звернутися по медичну допомогу в разі їх виникнення.
- Ретельно оцінити ризик і користь від продовження лікування при виникненні невропсихічних реакцій.
- Знати про нещодавно виявлені невропсихічні реакції у вигляді заїкання й обсесивно-компульсивних симптомів.

Рекомендації британського регулятора пацієнтам, які приймають монтелукаст [20]

- Важливо, щоби ви або ваша дитина не припиняли прийом монтелукасту без попередньої консультації з лікарем.
- Про побічні реакції, що впливають на сон, поведінку та настрій в осіб, які приймають монтелукаст, повідомляють не часто.
- Завжди читайте інструкцію, яка додається до ваших ліків або ліків вашої дитини, та звертайтеся до лікаря, якщо ви підозрюєте будь-які серйозні побічні реакції на монтелукаст.

Європейський регулятор

Європейське медичне агентство (ЕМА) схвалило використання монтелукасту в педіатричній популяції у 2008 р.; відтоді на сайті цього регулятора ми не змогли знайти будь-які оновлення з приводу невропсихічних побічних дій або попереджень щодо його застосування [14].

МІСЦЕ МОНТЕЛУКАСТУ

В СУЧАСНИХ НАСТАНОВАХ

Вищеописані застереження підвищили рівень уважності лікарів, але майже не відобразилися на положеннях міжнародних настанов. Сучасні

японські рекомендації щодо лікування БА в дітей (2020) передбачають призначення АЛР за помірною, середньотяжкого й тяжкого перебігу персистивної астми як комбінованої терапії з ІКС із 1-го по 4-й крок лікування БА [4]. Японські рекомендації передбачають застосування монтелукасту в дітей 2-15 років. Оновлена Глобальна ініціатива з астми (GINA, 2023) для дітей віком 6-11 років рекомендує використовувати монтелукаст із метою запобігання загостренням і контролювання симптомів БА на 2-4-му кроках як терапію другої лінії [25]. Оновлені французькі рекомендації (2021) також допускають призначення монтелукасту при лікуванні БА в комбінації з ІКС [22]. Український уніфікований клінічний протокол підкреслює, що монтелукаст застосовується для монотерапії БА як альтернатива ІКС у лікуванні легкої персистивної БА та вірус-індукованої бронхіальної обструкції в дітей з інтерміттивною БА; він також може додатково призначатися до ІКС за відсутності належного контролю при лікуванні ІКС [31]. За потреби скасування монтелукасту з будь-якої причини можна не переживати за погіршення перебігу БА: скасування цього АЛР не супроводжується вірогідними змінами функціонального стану легень, у тому числі об'єму форсованого видиху [7].

РЕЗЮМЕ

Експерти вважають, що монтелукаст, як і будь-який лікарський препарат, варто призначати пацієнтам, зваживши користь і ризик. При цьому монтелукаст як і раніше залишається препаратом для лікування БА в режимі як монотерапії (український протокол), так і комбінованої (вітчизняні та міжнародні настанови), а також АР (міжнародні рекомендації) (рис. 3). Протипоказання до призначення монтелукасту не змінилися: його не можна застосовувати в дітей до 2 років, у разі підвищеної чутливості до препарату, фенілкетонурії. За вагітності та в період грудного вигодовування монтелукаст слід застосовувати, тільки якщо очікувана користь для матері перевищує потенційні ризики для плода/дитини.

Монтелукаст має високий рівень безпеки, загальні побічні ефекти розвиваються рідко, зазвичай бувають легкими та не потребують скасування препарату; невропсихіатричні побічні ефекти розвиваються дуже рідко. Враховуючи можливий (хоч і вкрай рідкісний) розвиток психоневрологічних симптомів, слід утримуватися від призначення монтелукасту пацієнтам, які мають психічні захворювання, психомоторну гіперактивність або схильність до саморуйнівної поведінки. При первинному призначенні монтелукасту потрібно попереджати пацієнтів та/або їхніх



Рис. 3. Оновлене ставлення до монтелукасту (вітчизняні та міжнародні дані)

батьків про потенційно можливі психоневрологічні побічні явища. У разі розвитку побічних психоневрологічних явищ слід негайно скасувати препарат і провести корекцію базисної терапії. Водночас надмірна обережність може призвести до того, що ефективне лікування не буде призначено, а це обмежить імовірність досягнення контролю над перебігом захворювання та не забезпечить покращення якості життя.

Зважаючи на те що абсолютна більшість пацієнтів із БА й АР ефективно та тривало приймають монтелукаст на тлі доброї переносимості, відсутності будь-яких небажаних побічних ефектів, офіційні регулятори та міжнародні настанови не вважають за доцільне відмовлятися від застосування цього препарату. Обмежень за тривалістю прийому монтелукасту немає: в разі ефективності та відсутності побічних явищ він може використовуватися місяці та навіть роки.

Література

1. Aigner L, Pietrantonio F, Bessa de Sousa D.M., et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast as a potential COVID-19 therapeutic. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 610132. doi: 10.3389/fmolb.2020.610132.
2. Aldea Perona A, Garcia-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the Vigibase. *Drug Saf.* 2016; 39 (1): 69-78. doi: 10.1007/s40264-015-0360-2.
3. Alamir B.M., Al-Kuraishi H.M., Al-Gareeb A., et al. Montelukast and acute coronary syndrome: the endowed drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Sep 14; 15 (9): 1147. doi: 10.3390/ph15091147.
4. Arawaka H., Adachi Y., Ebisawa M., et al. Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergol. Int.* 2020; 69 (3): 314-330. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.005.
5. Bisgaard H., Skoner D., Boza M., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44: 568-79.
6. Chin W.K., Lee S. A systematic review on the off-label use of montelukast in atopic dermatitis treatment. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018; 40 (5): 963-976. doi: 10.1007/s11096-018-0655-3.
7. Dixon E.G., King C., Lilley A., et al. Deprescribing montelukast in children with asthma: a systematic review. *BMJ Open.* 2022; 12 (1): e053112. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053112.
8. FDA Joint Meeting of the Pediatric and Drug Safety and Risk Management Advisory Committees Neuropsychiatric Events with the use of Montelukast in Pediatric Patients. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/131182/download>.
9. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis.
10. Glocker-Lauf S.D., Finkelstein Y., Zhu J., et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *J. Pediatr.* 2019; 209: 176-182.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
11. Haarman M.G., van Hunsel F., de Vries T.W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2017; 5 (5): e00341. doi: 10.1002/prp2.341.
12. Hardas A., Singh N., Mohanty A., et al. Efficacy of montelukast in preventing seasonal recurrence of vernal keratoconjunctivitis in children. *Eye (Lond.)*. 2022; 36 (5): 978-984. doi: 10.1038/s41433-021-01484-3.
13. Hatakeyama S., Goto M., Yamamoto A., et al. The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: a prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2022; 62 (4): 161-168. doi: 10.1111/cga.12471.
14. EMA. Singulair. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/singulair#key-facts-section>.
15. Ji T., Lu T., Qiu Y., et al. The efficacy and safety of montelukast in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2021; 78: 193-201. doi: 10.1016/j.sleep.2020.11.009.
16. Kuhle S., Hoffmann D.U., Mitra S., et al. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 1 (1): CD007074. doi: 10.1002/14651858.
17. Lee Y.J., Kim C.K. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clin. Exp. Pharm.* 2020; 63 (10): 376-381. doi: 10.3345/cep.2019.00325.
18. Liming B.J., Ryan M., Mack D., et al. Montelukast and nasal corticosteroids to treat pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160 (4): 594-602. doi: 10.1177/014599818815683.
19. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects – new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci.* 2022; 310: 121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056.
20. Montelukast (Singulair): reminder of the risk of neuropsychiatric reactions. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/montelukast-singulair-reminder-of-the-risk-of-neuropsychiatric-reactions>.
21. Okubo K., Kurono Y., Ichimura K., et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol. Int.* 2020; 69 (3): 331-345. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.001.
22. Raheison-Semjen C., Guillemainault L., Billiard I., et al. Updated guidelines (2021) for management and follow-up of asthmatic patients of the French Society of Pneumology (SPLF) and the French Society of Pediatric Pneumology and Allergology (SP2A). *Short version. Respir. Med. Res.* 2022; 81: 100898. doi: 10.1016/j.resmer.2022.100898.
23. FDA. Risks may include suicidal thoughts or actions. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
24. Skoner D.P., Golant A.K., Norton A., et al. Is this medication safe for my child? How to discuss safety of commonly used medications with parents. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (12): 3064-3072. doi: 10.1016/j.jaip.2022.07.032.
25. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Pocket-Guide-WMS.pdf>.
26. Wang X.P., Yang L.D., Zhou J.F. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (30): e11557. doi: 10.1097/MD.00000000000011557.
27. Watson S., Kaminsky E., Taavola J., et al. Montelukast and nightmares: further characterisation using data from Vigibase. *Drug Saf.* 2022; 45 (6): 675-684. doi: 10.1007/s40264-022-01183-2.
28. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus montelukast for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 83: 989-997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003.
29. Wei Y., Li D.S., Liu J., et al. Therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016; 18 (11): 1100-1105. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.009.
30. Xiao J., Wu W., et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials focusing on different allergic rhinitis medications. *Am. J. Ther.* 2016; 23 (6): e1568-e1578. doi: 10.1097/MJT.0000000000000242.
31. Інструкція лікарського засобу Монтелукаст-Тева [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/263418>.
32. Уніфікований клінічний протокол первинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». 2021 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21#Text>.
33. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (5): e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643.

МІЖНАРОДНИЙ АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ І РИНОЛОГІЧНИЙ КОНСЕНСУС: АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ (2023)

Огляд доказової інформації та рекомендацій щодо діагностики АР.
Новітні дані про коморбідні стани, асоційовані з АР

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Алергічний риніт (АР) – це IgE-опосередкована реакція гіперчутливості 1 типу, що виникає внаслідок впливу алергену на слизову оболонку носа сенсibilізованої людини. За різними даними, АР може траплятися в 5-50% населення в усьому світі. Рівень захворюваності на АР, тривалість і серйозність його перебігу, зважаючи на соціальні, екологічні та кліматичні зміни, демонструють тенденцію до зростання. Значна поширеність АР, його хронічний перебіг і множинні коморбідні стани, висока вартість лікування, а також негативний вплив на якість життя та працездатність пацієнтів ставлять АР на п'яте місце серед захворювань, що становлять найбільший соціоекономічний тягар для системи охорони здоров'я США. Тож подальше вивчення АР і впровадження доказових методик діагностики, лікування та профілактики цього захворювання є вкрай важливими.

У цьому матеріалі, що є другим у серії публікацій, присвячених оновленому цього року Міжнародному алергологічному та ринологічному консенсусу з питань АР, представлено новітні дані щодо методів діагностики й оцінки перебігу АР, а також огляд асоційованих з АР станів.

■ ДІАГНОСТИКА Й ОЦІНКА АР

Анамнез і фізикальне обстеження

Збір анамнестичних даних є першим кроком у діагностиці АР. Анамнез хвороби включає інформацію про симптоми АР, їх тривалість, частоту, час виникнення, а також чинники навколишнього середовища, що зумовлюють появу симптомів, і застосування лікарських засобів чи інших заходів, які покращують або погіршують стан пацієнта. Важливо зібрати дані щодо коморбідних захворювань (у тому числі астми, інших atopічних станів, обструктивного апное сну) в особистому та сімейному анамнезі, а також прийому пацієнтом лікарських засобів наразі й ефективності лікування симптомів АР у минулому.

Класичними симптомами АР є закладеність або обструкція носових ходів, свербіж у носі, ринорея та чхання. Крім того, можуть бути наявні симптоми коморбідних станів АР, як-от свербіж очей, еритема та/або сльозотеча (алергічний кон'юнктивіт), свербіж у ротовій порожнині або глотці (алергічний фарингіт), пирхота в горлі, хрипи або кашель (реактивні захворювання дихальних шляхів та/або астма). Нерідко спостерігаються такі симптоми, як хропіння та порушення дихання під час сну, закладеність чи свербіж слухових ходів, а також дистантні хрипи.

Ще однією складовою первинного обстеження пацієнтів із підозрою на АР є фізикальний огляд, у ході якого потрібно оглянути й оцінити стан органів голови та шиї. Якщо пацієнт скаржиться на хрипи або кашель, спричинені алергічними тригерами чи супутніми станами, як-от астма, фізикальне обстеження може включати аускультацию легень.

У ході спостереження за пацієнтом можна виявити ознаки АР, до яких належать дихання через рот, свербіння в носі, пирхота й необхідність прочищати горло, періорбітальний набряк

або темне забарвлення нижніх повік і періорбітальної ділянки. За даними отоскопії можна виявити втягнення барабанної перетинки або наявність транссудату. Передня риноскопія дає змогу виявити гіпертрофію нижньої носової раковини, гіперемію, набряк чи синюшність слизової оболонки носа. Під час огляду очей можна побачити еритему та/або набряк кон'юнктиви. Нерідко в пацієнтів з АР, особливо з його інтермітентним перебігом, за даними фізикального огляду патологічні ознаки не визначаються.

Діагностична назальна ендоскопія може доповнити обстеження пацієнтів із підозрою на АР. Такі ендоскопічні ознаки, як набряк, синюшне забарвлення, блідість і поліпозні зміни слизової оболонки, а також гіпертрофія аденоїдів, є прогностичними чинниками наявності та тяжкості перебігу АР. Проведення назальної ендоскопії може допомогти у виявленні або виключенні коморбідних станів АР, як-от поліпоз носа чи хронічний риносинусит.

Шкірні прик-тести

Виконання шкірного прик-тесту (ШПТ) у поєднанні з даними анамнезу та фізикального обстеження може підтвердити діагноз АР і допомогти диференціювати АР від неалергічних типів риніту. ШПТ є безпечним і точним методом алергологічного

тестування, чутливість і специфічність якого перевищують 80%. Результати шкірного прик-тестування є вирішальними для визначення обсягу елімінаційних заходів, призначення фармакотерапії й алергеноспецифічної імунотерапії (АСІТ).

Перевагами ШПТ є швидкість отримання результату та можливість його проведення в будь-якій віковій групі, в тому числі в дітей. Абсолютними протипоказаннями до проведення ШПТ в оцінці АР є неконтрольована чи тяжка астма, тяжкий або нестабільний перебіг серцево-судинних захворювань і вагітність. Хвороби шкіри (дермографічна кропив'янка, atopічний дерматит) є відносними протипоказаннями до проведення ШПТ з огляду на можливість хибнопозитивних результатів. Терапія β-блокаторами також є відносним протипоказанням. Перелік препаратів, прийом яких може вплинути на точність результатів прик-тесту, та рекомендації щодо припинення їх прийому перед проведенням алергопроб, подано в таблиці 1.

Алергологічні дослідження *in vitro*

Підвищення рівня загального сироваткового IgE може неспецифічно вказувати на наявність atopії, в тому числі при АР. Дослідження рівня загального IgE сироватки не є обов'язковим для діагностики АР, особливо за умови попереднього проведення ШПТ.

ТАБЛИЦЯ 1. Необхідний термін припинення прийому ліків перед проведенням ШПТ

Лікарські засоби	Рекомендації
H ₁ -антигістамінні препарати	Варто скасувати за 2-7 днів до тестування
H ₂ -антигістамінні препарати	Ранітидин може пригнічувати утворення алергічних папул, що призводить до хибнонегативних результатів. Варто припинити прийом за 2 дні до тестування
Місцеві антигістамінні препарати (назальні, очні)	Прийом антигістамінних препаратів варто припинити за 2 дні до тестування
Анти-IgE (омалізумаб)	Призводить до негативних результатів алергічних шкірних тестів. Може пригнічувати утворення алергічних папул протягом 4-6 місяців
Модифікатори лейкотрієнів	Можна продовжувати під час тестування
Трициклічні антидепресанти	Антидепресанти з антигістамінними властивостями пригнічують алергічні шкірні тести. Варто припинити прийом за 7-14 днів до тестування
Місцеві (шкірні) кортикостероїди	Шкірні проби не варто проводити в місцях хронічного лікування місцевими стероїдами
Системні кортикостероїди	Лікування системними кортикостероїдами суттєво не впливає на результати шкірних тестів
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Не пригнічують реакції на алергічні шкірні тести
Бензодіазепіни	Можуть пригнічувати реакції на шкірні тести. Варто припинити прийом за 7 днів до тестування
Місцеві інгібітори кальціневрину (такролімус, пімекролімус)	Суперечливі результати щодо пригнічення реакцій на шкірні тести

Утім, визначення цього показника може бути доцільним в окремих клінічних ситуаціях, наприклад у разі оцінювання ефективності проведеної АСІТ чи в ході діагностики алергічного бронхолегеневого аспергільозу.

Оцінка рівнів сироваткового алергеноспецифічного IgE може бути проведена за допомогою шкірних тестів, серологічних імунологічних аналізів та/або клітинних імунологічних аналізів. За даними численних досліджень, за підозри на АР визначення сироваткового sIgE має діапазон чутливості 67-96% і діапазон специфічності 80-100%, тобто результати цього методу зіставні з результатами ШПТ. Однак нещодавній позиційний документ Всесвітньої алергологічної організації (WAO) наголошує на тому, що ШПТ є методом першої лінії в діагностиці АР, а дослідження рівнів сироваткового sIgE слід розглядати як додатковий чи альтернативний інструмент діагностики, зокрема для пацієнтів, які мають протипоказання до проведення ШПТ. Із метою зниження ймовірності хибнопозитивної відповіді результати дослідження на sIgE слід оцінювати нерозривно з клінічними проявами АР у пацієнта.

Методи діагностики ЛАР і алергічного ринокон'юнктивіту

Деякі пацієнти з проявами АР можуть демонструвати негативні результати ШПТ і нормальні рівні сироваткового sIgE, що призводить до встановлення діагнозу неалергічного риніту. Останнім часом у літературі збільшується кількість доказів щодо існування локального АР (ЛАР) – окремого фенотипу АР, що характеризується локалізованою назальною алергічною реакцією, а також негативними результатами ШПТ і відсутністю специфічного IgE в сироватці крові. Встановлення діагнозу ЛАР має велике значення для пацієнтів із симптомами неалергічного риніту, які не демонструють покращення стану при отриманні звичної фармакологічної терапії. Пацієнти, що мають неалергічний риніт, зазвичай не є кандидатами на проведення АСІТ, однак у пацієнтів із ЛАР АСІТ може допомогти знизити виразність назальних симптомів, зменшити потребу в медикаментозному лікуванні та покращити якість життя. Діагноз ЛАР ґрунтується на позитивній відповіді на назальний алергенний провокаційний тест, а також на виявленні підвищених рівнів sIgE в назальному секреті. З метою

ТАБЛИЦЯ 2. Діагностика АР

Діагностичний метод	Сукупний рівень доказовості	Рівень рекомендацій	Інтерпретація
Клінічний огляд (збір анамнезу, фізикальний огляд)	D	Рекомендація	Рекомендовано застосовувати комбінацію збору анамнезу та фізикального огляду
Назальна ендоскопія	C	Опція	Назальна ендоскопія може розглядатись як додатковий метод діагностики
Валідовані опитувальники	B	Рекомендація	Можуть застосовуватися для скринінгу АР, спостереження за результатами лікування, а також у клінічних дослідженнях
ШПТ	B	Рекомендація	ШПТ рекомендовані для діагностики АР
Шкірні інтрадермальні тести	C	Опція	Можуть використовуватись як первинний або підтверджувальний тест
Загальний IgE сироватки	C	Опція	Може застосовуватися для оцінки atopічного статусу й ефективності терапії
Алергеноспецифічні IgE сироватки	B	Рекомендація	Рекомендовано для діагностики алергії
Назальний sIgE	C	Опція	Можливий діагностичний метод для пацієнтів із підозрою на АР, зокрема ЛАР
Тест активації базофілів	C	Опція	Може використовуватися в діагностиці АР, коли тести першої лінії демонструють суперечливі результати, а також для моніторингу відповіді на АСІТ
Назальний провокаційний тест	C	Опція	Можливий у діагностиці АР. Рекомендований для діагностики професійного риніту та ЛАР
Назальне цитологічне дослідження	C	Опція	Можливе у разі негативних алергічних тестів із метою оцінки рівнів еозинофілії

діагностики алергічного ринокон'юнктивіту за негативних значень ШПТ і sIgE сироватки може бути проведено кон'юнктивальний провокаційний тест. Огляд доказових даних щодо методів діагностики й оцінки перебігу АР, а також рекомендації стосовно їх застосування в клінічній практиці подано в таблиці 2.

■ КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАНИ, АСОЦІЙОВАНІ З АР

Бронхіальна астма

Встановлено, що АР є одним із найчастіших коморбідних станів бронхіальної астми (БА). Нещодавні популяційні дослідження продемонстрували, що АР асоційований із БА у 20,3-93,5% пацієнтів. Існують дані, що пацієнти з коморбідним АР зазвичай мають гірший контроль над перебігом БА, більшу річну частоту загострень і візитів до відділення невідкладної допомоги. Частота розвитку БА протягом життя серед пацієнтів з АР досягає 30%. Низка великих епідеміологічних досліджень продемонстрували, що АР є незалежним чинником ризику БА. Також відомо, що наявність персистивного АР становить значно більший ризик розвитку БА порівняно з інтермітентним АР.

БА й АР мають багато спільних чинників ризику. Сенсibilізація до аероалергенів є визначним чинником ризику цих станів, оскільки більшість інгаляційних алергенів беруть участь у патогенезі як назальної, так і бронхіальної гіперреактивності. З'являється дедалі більше доказів того, що негативний вплив компонентів вихлопних газів збільшує ризик розвитку як БА, так і АР. Також існує припущення, що паління може бути незалежним чинником ризику БА серед пацієнтів з АР. Спільні генетичні поліморфізми, що асоційовані з високим ризиком розвитку АР і БА, також свідчать про наявність зв'язку між цими двома захворюваннями.

Атопічний дерматит

Загальновідомо, що атопічний дерматит (АД) асоційований із підвищеним ризиком множинних алергічних захворювань, у тому числі харчової алергії, БА й АР. Дебют АД у ранньому дитинстві зазвичай передуює розвитку інших атопічних станів і вважається першим етапом «атопічного маршу», або раннім маркером схильності до реакцій гіперчутливості 1 типу. За даними низки лонгitudних досліджень, перебіг АД у дітей зазвичай поліпшується з віком, аж до повного розрішення, проте схильність до атопії в цих пацієнтів може зберігатися протягом усього життя. Поширеність АР

серед пацієнтів із проявами АД коливається від 15 до 61%. Порівняно із загальною популяцією особи з АД мають у 2-4 рази вищу частоту розвитку АР.

Синдром пилково-харчової алергії

Синдром пилково-харчової алергії, також відомий як синдром оральної алергії – це IgE-опосередкована алергічна реакція, що локалізується на слизовій оболонці порожнини рота та характеризується такими проявами, як свербіж, періоральна кропив'янка й ангіоедема. Рідкісним ускладненням синдрому оральної алергії є розвиток системних алергічних проявів.

Симптоми пилково-харчової алергії можуть виникати в пацієнтів з алергією на пилок після вживання певних фруктів, овочів, горіхів або спецій. Причиною появи цих локальних алергічних проявів є перехресна реактивність IgE, специфічних до пилових алергенів, із високотомологічними білками у складі фруктів, овочів і горіхів. Прикладом такої перехресної реактивності слугує виникнення алергічної реакції після вживання яблук у пацієнтів з алергією на пилок берези. Це явище пояснюється високим ступенем гомології між Bet v 1 (основним алергеном пилку берези) та Mal d 1 (основним алергеном яблука), що призводить до IgE-опосередкованої перехресної реактивності. Інші приклади харчових продуктів, що здатні спричинити крос-реактивну реакцію в осіб з алергією на пилок, подано в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3. Перехресна реактивність між пилковою та харчовою алергією

Пилок	Харчові продукти
Бере́за	Фрукти: яблуко, абрикос, вишня, персик, груша, слива, ківі Овочі: морква, селера, петрушка Бобові: арахіс, соя Горіхи: мигдаль, фундук
Тимофіївка	Фрукти: персик, кавун, апельсин Овочі: картопля, помідор
Амбро́зія	Фрукти: диня, кавун, банан Овочі: огірок, картопля, цукіні
Полин	Овочі: болгарський перець, броколі, цвітна капуста, мангольд, часник, цибуля, петрушка Спеції: аніс, кмин, коріандр, фенхель, чорний перець

Харчова алергія з анафілаксією

За даними багатьох великих вибірових перехресних і ретроспективних досліджень продемонстровано наявність асоціації між харчовою алергією й АР. Зокрема, існують докази підвищеної частоти АР серед пацієнтів з алергією на арахіс.

Аналогічно АР має більшу поширеність у осіб з алергією на морепродукти. Виявлення немовлят із високим ризиком розвитку алергії на арахіс і раннє введення арахісу в їхній раціон можуть значно знизити частоту алергії на арахіс у популяції; проте наразі не зрозуміло, чи можуть такі заходи мати захисний ефект щодо розвитку АР у цих дітей. Також у літературі є слабкі докази того, що раннє введення риби в раціон дітей у віці до 6-12 місяців може бути асоційоване зі зниженням ризику розвитку АР у цих дітей до 14-річного віку. Огляд наявних доказових даних щодо захворювань і станів, асоційованих з АР, подано в таблиці 4.

ТАБЛИЦЯ 4. Асоційовані з АР захворювання та стани

Захворювання	Кількість досліджень	Сукупний рівень доказовості	Інтерпретація
БА – асоціація з АР	17	B	Астма асоційована з АР і неалергічним ринітом (концепція «об'єднаних дихальних шляхів»)
АР як чинник ризику БА	28	A	АР і неалергічний риніт є чинниками ризику астми
Хронічний риносинусит без назальних поліпів	10	D	Суперечливі дані щодо наявності асоціації
Хронічний риносинусит із назальними поліпами	21	D	Суперечливі дані щодо наявності асоціації
Алергічний грибковий риносинусит	15	C	Дані суперечливі, проте вважається, що алергія відіграє важливу роль у розвитку цього стану
Респіраторне захворювання, що провокується аспірином (тріада Самтера)	6	C	Частий рівень коморбідної atopії при цьому стані, проте більшість симптомів не пов'язані з АР
Кон'юнктивіт	12	C	Кон'юнктивіт є частим коморбідним станом АР, особливо в дітей
Атопічний дерматит	31	C	Існують дані щодо наявності асоціації між АР і атопічним дерматитом
Синдром пилково-харчової алергії	17	C	Існують дані про зв'язок синдрому пилково-харчової алергії й АР. Наразі АСІТ не рекомендована для покращення харчової толерантності
Харчова алергія з анафілаксією	20	C	Існують дані про ефективність АСІТ у лікуванні харчової алергії
Гіпертрофія аденоїдів	13	C	Суперечливі дані щодо наявності асоціації
Дисфункція євстахієвих труб	16	C	АР може бути однією з причин дисфункції євстахієвих труб
Середній отит	36	C	Взаємозв'язок між АР і середнім отитом неясний. Терапія алергії не впливає на наявність випоту в середньому вусі
Хвороба Мен'єра	12	C	Можлива асоціація між АР і хворобою Мен'єра
Кашель	18	C	Дані суперечливі. Лікування АР може полегшити асоційований кашель
Ларингіт	23	C	Збільшується кількість даних про наявність асоціації між АР і ларингітом
Еозинофільний езофагіт	35	C	Обмежені обсерваційні дані свідчать про потенційну асоціацію між аероалергенами та патогенезом еозинофільного езофагіту
Порушення сну й обструктивне апное сну	16	B	Порушення сну має асоціацію з АР. Лікування АР може покращити якість сну

Література

Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – 2023. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13: 293-859. doi: 10.1002/alar.23090.



МІЛУКАНТ

Монтелукаст

**Таблетоване лікування
БА та АР шляхом
блокування лейкотрієнових
рецепторів дихальних
шляхів¹**



- Знижує кількість еозинофілів та частоту застосування β -агоністів за потребою¹
- Покращує респіраторну функцію і клінічний контроль бронхіальної астми¹
- Поліпшує ранкові показники ОФВ₁ та пікової швидкості видиху¹



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (Е 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармеллоза, динатрію едетат, магнію стеарат; оболонка: Opadry® Yellow 20A82938 (гіпромелоза 6 ср, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистоючою астмою від легкого до середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також за недостатнього клінічного контролю астми за допомогою агоністів β -адренорецепторів короткої дії, які застосовують у разі необхідності. Як альтернативний метод лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів у пацієнтів з персистоючою астмою легкого ступеня, у яких протягом останнього часу не відзначали тяжких нападів бронхіальної астми, що потребують застосування пероральних кортикостероїдів, а також у пацієнтів, які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного й цілорічного алергічного риніту.

Побічні реакції: загалом Мілукант добре переноситься. У клінічних дослідженнях тривалого лікування в різних вікових групах демонструє незмінність профілю безпеки. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки. З боку нервової системи: запаморочення і млявість, сонливість, парестезія/гіпестезія, напади, головний біль. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття (див. повну інструкцію).

Категорія відпуску: за рецептом.

РП № UA/10397/01/01, № UA/10397/01/02, № UA/10397/02/01 від 06.02.2020.

Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Мілукант в Україні.

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду.

БА – бронхіальна астма, АР – алергічний риніт.

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

2. Митна вартість 2-х упаковок

препарату МІЛУКАНТ №28 відповідає митній

вартості упаковки препарату МІЛУКАНТ №84

відповідного дозування.

P-MIL-36-022023

Представництво «Адамед Фарма С. А.» в Україні: 01133, м. Київ, бул. Лесі Українки, 23, оф 2. Тел.: +38 044 374 67 55


ADAMED
Для Родини





Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фізіотрипії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

АЛЕРГІЧНИЙ КОН'ЮНКТИВІТ: ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

Алергія справедливо вважається хворобою цивілізації, оскільки її поширеність неухильно зростає, особливо в урбанізованих районах [1]. За підрахунками, від алергії може страждати від 10 до 30% населення планети [2]. За даними Європейської академії алергології та клінічної імунології, 30% європейців мають симптоми алергії, причому майже половина випадків не діагностується [3]. За даними Національного центру статистики охорони здоров'я Центру контролю та профілактики захворювань США, станом на 2021 рік майже 1 із 3 дорослих та понад 1 із 4 дітей мали прояви сезонної алергії, екземи або харчової алергії [4, 5]. Схожа статистика спостерігається і в Україні: поширеність алергічних захворювань у різних регіонах становить 15-30%, останніми роками відзначається тенденція до збільшення кількості пацієнтів з алергією [6, 7].

Точні цифри алергічного ураження очей досі не встановлено ні у світі, ні в Україні з декількох причин. По-перше, недостатня діагностика. Пацієнти часто займаються самолікуванням і не звертаються по медичну допомогу з приводу очних симптомів, що призводить до поганого контролю симптомів, зниження якості життя та продуктивності праці [8]. По-друге, більшість алергічних уражень очей насправді є доброякісними та не становлять загрози для життя на відміну від анафілактичних реакцій або бронхіальної астми, а отже, недооцінюються. По-третє, більшість пацієнтів з алергічними ураженнями очей мають інші прояви алергії, як-от сезонний або цілорічний алергічний риніт, астму, екзему (атопічний дерматит), кропив'янку, медикаментозну, харчову або інсектну алергію, еозинофільний езофагіт, на тлі яких алергічний кон'юнктивіт (АК) часто не береться до уваги як самостійна значуща алергічна хвороба [9-11]. Відомо, що понад 90% осіб з алергією мають супутнє ураження очей і лише 6% – ізольовані очні симптоми [9]. Для прикладу, 44% дітей

і 20% дорослих з астмою мають симптоми АК [12]. Отже, очним проявам приділяється значно менше уваги порівняно з іншими алергічними хворобами. Через недостатню обізнаність як пацієнтів, так і медичних працівників діагностика й лікування цих станів залишаються неадекватними [13]. Врешті, алергічні ураження очей є доволі неоднорідною групою, про що йтиметься далі. Вчасне виявлення й обґрунтоване лікування мають важливе значення для забезпечення контролю хвороби, швидкого полегшення симптомів і запобігання ускладненням, зокрема інфікуванню, помутнінню рогівки, васкуліту, які призводять до істотного зниження гостроти зору. Як гострий, так і затяжний перебіг АК значно погіршує якість життя пацієнтів [13]. Цей огляд присвячено найпоширенішій формі алергічного ураження очей – АК і включає обговорення епідеміології, патофізіології, клінічних особливостей, діагностики, варіантів лікування з акцентом на топічні засоби та підкреслює важливу роль співпраці різних фахівців для покращення догляду за пацієнтами.

Визначення та чинники ризику



АК – це гостре інтермітивне або хронічне запалення кон'юнктиви, спричинене причинно-значущим алергеном у сенсibilізованих людей.

Око зазнає постійного впливу екзогенних чинників, зокрема пилових алергенів, епідермісу й екскрементів тварин і птахів, алергенів пліснявих і дріжджоподібних грибів і домашнього пилу (кліщі роду *Dermatophagoides*). Рідше АК пов'язаний із сенсibilізацією до харчових, медикаментозних і хімічних алергенів [13]. Певне значення можуть мати інфекції дихальних шляхів, які виснажують неспецифічні та специфічні чинники захисту, спричиняючи додаткову сенсibilізацію [14]. До відомих чинників ризику АК відносять також використання контактних лінз, очних протезів або накладання офтальмологічних швів [15]. Гіперчутливість до тих чи інших алергенів може бути генетично детермінована [16]. Певне значення мають також пренатальний вплив парацетамолу та недостатність вітаміну D у постнатальному періоді [17, 18].

Епідеміологія



Епідеміологія алергічних захворювань очей на сьогодні вивчена недостатньо. За оцінками, від очних проявів алергії страждає від 5 до 22% населення залежно від географічного положення та віку досліджуваної популяції [19]. У Сполучених Штатах Національне дослідження здоров'я та харчування III (NHANES III) виявило, що очні симптоми, визначені як «епізоди сльозотечі та свербіння очей», уражають 40% дорослого населення [20]. В Італії серед пацієнтів, які відвідали алергологічну клініку, симптоми АК виявлено в 40% осіб, із них у 66% також було діагностовано сезонний алергічний риніт [21]. Дослідження, проведене в Японії, виявило АК у 90% пацієнтів з алергією на пилок [22]. Що стосується віку, то спостерігаються два піки захворюваності на АК: перший – у віці до 15 років, другий – у віці 35-40 років [23].

Вплив аероалергенів (епітелій тварин, кліщі, пилок, гриби) частіше спричиняє очні симптоми, ніж носові [20]. Для сенсibilізації до епідермальних і кліщових алергенів характерне погіршення під час безпосереднього контакту з алергеном (прибирання приміщення, робота в бібліотеці, гра з тваринами) та покращення при перебуванні на свіжому повітрі. У разі грибової сенсibilізації симптоми АК можуть спостерігатися впродовж усього теплого періоду року, але найчастіше в березні-квітні та вересні, коли спороутворення грибів максимальне; симптоми погіршуються при контакт з прілим сіном або травою, при перебуванні в сирих приміщеннях із поганою вентиляцією та вживанні харчових продуктів, які зазнали ферментації (сири, дріжджове тісто, квас, пиво). У разі пилової алергії очні симптоми часто переважають у період цвітіння, коли концентрація пилку в довкіллі найвища; стан погіршується при перебуванні на природі або на вулиці, особливо в суху вітряну погоду, але покращується після дощу та в закритих приміщеннях. Симптоми також можуть погіршуватися при вживанні харчових продуктів, які містять перехресні алергени з пилом рослин або при використанні косметичних засобів чи ліків, які містять рослинні компоненти. Нещодавно проведене дослідження в Україні серед пацієнтів віком 19-45 років із сезонним алергічним ринокон'юнктивітом виявило, що дві третини пацієнтів сенсibilізовані до харчових алергенів, які у своїй структурі містять перехресні алергени з амброзією (шоколад, яйця, диня, кавун, кабачки, баклажани, огірки, капуста), третина пацієнтів була сенсibilізована до епідермальних алергенів домашнього пилу, шерсті собаки або кішки [14].

Класифікація



Єдиної класифікації АК не існує. Запропоновано класифікацію за перебігом і тяжкістю (рис. 1), а також патофізіологічними механізмами (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація АК за патогенетичними механізмами

Перебіг	Патогенетичні механізми		
	Опосередкований IgE	Опосередкований IgE й іншими механізмами	Не опосередкований IgE
Інтермітивний	САК		
Персистивний	ЦАК	ВКК	ГПК
Хронічний		АКК	КДК

Примітки: IgE – імуноглобулін E; САК – сезонний АК; ЦАК – цілорічний АК; ВКК – весняний кератокон'юнктивіт; АКК – атопічний кератокон'юнктивіт; ГПК – гігантський папілярний кон'юнктивіт; КДК – контактний дерматокон'юнктивіт.

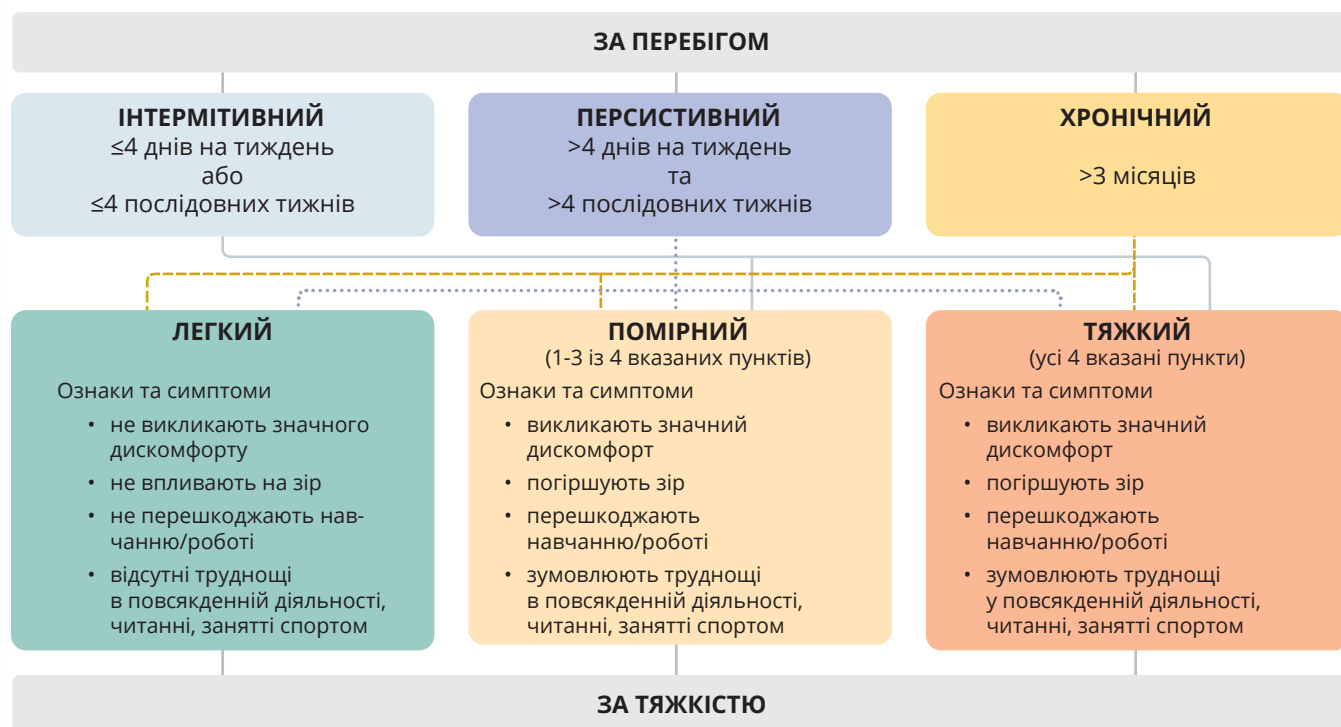


Рис. 1. Класифікація згідно з Консенсусним документом щодо АК (DECA, 2015) [23]

Патофізіологія

Зазвичай АК – це двобічний запальний процес, що іноді минає самостійно після елімінації причинних алергенів. Запалення часто спричинене IgE-опосередкованим імунним механізмом або механізмом негайної гіперчутливості внаслідок прямого контакту алергену з поверхнею кон'юнктиви в сенсibilізованих пацієнтів, що зумовлює активацію тучних клітин, відомих також як мастоцити, лаброцити або тканинні базофіли, з вивільненням різних медіаторів, насамперед гістаміну (рис. 2) [23]. Проте певну роль у запальному процесі можуть відігравати й інші механізми та медіатори, зокрема нейрогенні механізми, молекули адгезії й інші системні імунні механізми [24].

Механізм гіперчутливості негайного типу

В ініціації алергічного процесу важливу роль відіграють антигенпрезентувальні клітини – кон'юнктивальні макрофаги, дендритні клітини тощо [25, 26]. Коли алерген разом із молекулами гістосумісності II класу контактує з CD4⁺ Т-лімфоцитами (Th), популяція Th2-лімфоцитів розширюється та виділяє низку цитокінів, які сприяють синтезу В-лімфоцитами специфічних IgE, а також секреції цитокінів (IL-4, IL-13), які полегшують ріст і диференціацію В-клітин. Синтезований специфічний IgE зв'язується з мембраною тучних клітин кон'юнктиви через специфічні високоафінні рецептори FcεRI (рис. 2) [23]. Зауважимо, що кон'юнктива людського ока містить 50 млн мастоцитів [27].

Новий контакт з алергеном супроводжується його зв'язуванням із двома специфічними молекулами IgE на поверхні мастоцитів, що зумовлює дегрануляцію та вивільнення різних медіаторів алергічної реакції негайного типу (рис. 2). Деякі з цих медіаторів попередньо сформовані та пов'язані з гранулами, наприклад гістамін, протеоглікани (гепарин, хондроїтину сульфат), нейтральні протеази (триптаза, хімаза), кислотні гідролази або певні окислювальні ферменти, тоді як інші синтезуються *de novo*, наприклад ліпідні медіатори (простагландини, лейкотрієни), тромбоцитарний фактор (PAF), певні інтерлейкіни (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) і фактор некрозу пухлини-α (TNF-α) [23].

Пізня відповідь здебільшого залежить від залучення й активації еозинофілів і Т-лімфоцитів [28]. За сезонного й цілорічного АК розвиток пізньої фази різниться серед пацієнтів. У деяких випадках реакція відбувається за класичною схемою, коли через 4-8 годин після контакту з алергеном клінічні симптоми з'являються знову та спостерігається другий пік концентрації медіатора. В інших випадках симптоми можуть бути постійними або періодичними. Імовірно, така мінливість залежить від інтенсивності негайної реакції. Провокації низькими дозами алергену часто призводять до негайних реакцій, які обмежуються самостійно, натомість провокації високими дозами алергену або провокації у високочутливих осіб викликають інтенсивнішу та тривалішу відповідь із залученням клітинних механізмів і розвитком пізньої відповіді [29].

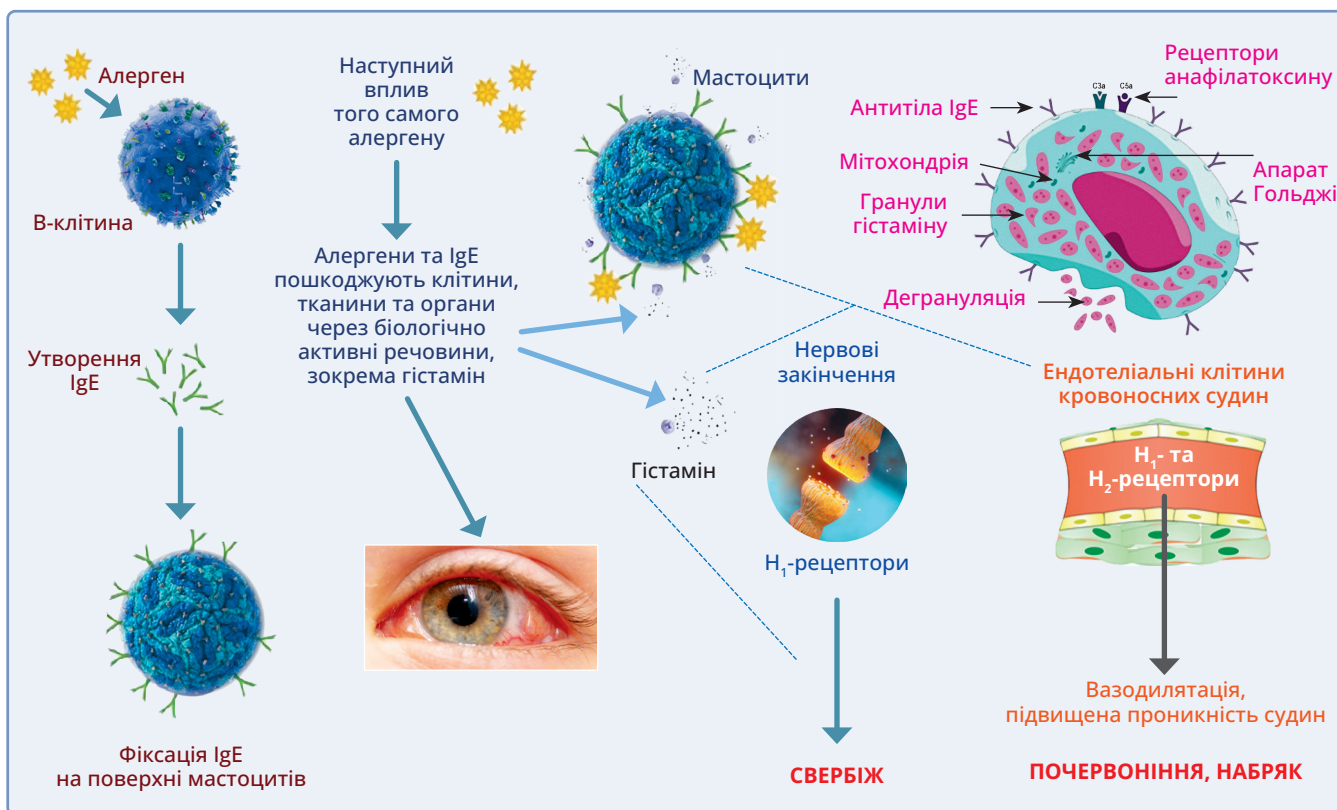


Рис. 2. Патофізіологія алергічної реакції негайного типу

Для чіткого розуміння всіх механізмів пізньої відповіді в очі потрібні подальші дослідження.

Найважливішу роль у патогенезі АК відіграють мастоцити. Як клітини-мішені алергії, вони є джерелом цілого спектра медіаторів, зокрема гістаміну, які визначають клінічну картину гострого АК. В організмі людини виявлено чотири класи гістамінових рецепторів, два з них – в очі (H₁ та H₂). Зв'язування гістаміну з H₁-рецепторами на нервових закінченнях спричиняє свербіж. Зв'язування гістаміну з H₁- та H₂-рецепторами клітин ендотелію зумовлює вазодилатацію, підвищення проникності судин, що клінічно проявляється набряком і почервонінням (рис. 2).

Клінічна картина

Симптоми АК частіше розвиваються гостро, зазвичай через декілька хвилин і максимум до 12 годин після контакту з причинно-значущим алергеном. Ураження очей здебільшого двобічне. Особливо обтяжливим симптомом для більшості пацієнтів є свербіння повік, яке посилюється через розтирання. Свербіж – постійне джерело роздратування багатьох пацієнтів, що значно погіршує якість життя [30]. Часто спостерігається слюзотеча внаслідок спазму м'язів слюзовивідних шляхів і гіперсекреції слізної рідини під впливом медіаторів алергії. Інші симптоми включають гіперемію та набряк

кон'юнктиви, відчуття наявності стороннього тіла в очах (рис. 3).

Виокремлюють такі клінічні форми АК: сезонний АК (САК), цілорічний АК (ЦАК), весняний кератокон'юнктивіт (ВКК), атопічний кератокон'юнктивіт (АКК), гігантський папілярний кон'юнктивіт (ГПК) та контактний дерматокон'юнктивіт (КДК). Близько 95% усіх АК припадає на САК і ЦАК [13, 23, 31].

САК здебільшого спричиняється впливом пилку (полінозний кон'юнктивіт), іноді спорами пліснявих грибів. Переважає серед молодих людей віком 20-40 років без гендерних відмінностей. Час появи симптомів залежить від причинного алергену та періоду цвітіння. В Україні виділяють три періоди цвітіння рослин, а отже, три хвилі полінозу: березень-травень – цвітіння вільхи, берези, тополі; з кінця травня до середини липня – цвітіння злаків, лугових і газонних трав (жито, тимофіївка, костриця лучна, тонконіг); серпень-вересень – цвітіння кукурудзи, соняшника та бур'янів (амброзія, полин, лобода). У пацієнтів із САК часто виявляють алергічний риніт і/або астму. Ураження зазвичай двобічне. Основним симптомом є свербіж, можливі також відчуття печіння та слюзотеча. У тяжких випадках можливі скарги на затуманення зору та світлобоязнь, що може бути наслідком зміни складу та стабільності слізної плівки [32]. Клінічними ознаками САК є легка або помірна гіперемія кон'юнктиви з набряком. Очна кон'юнктива

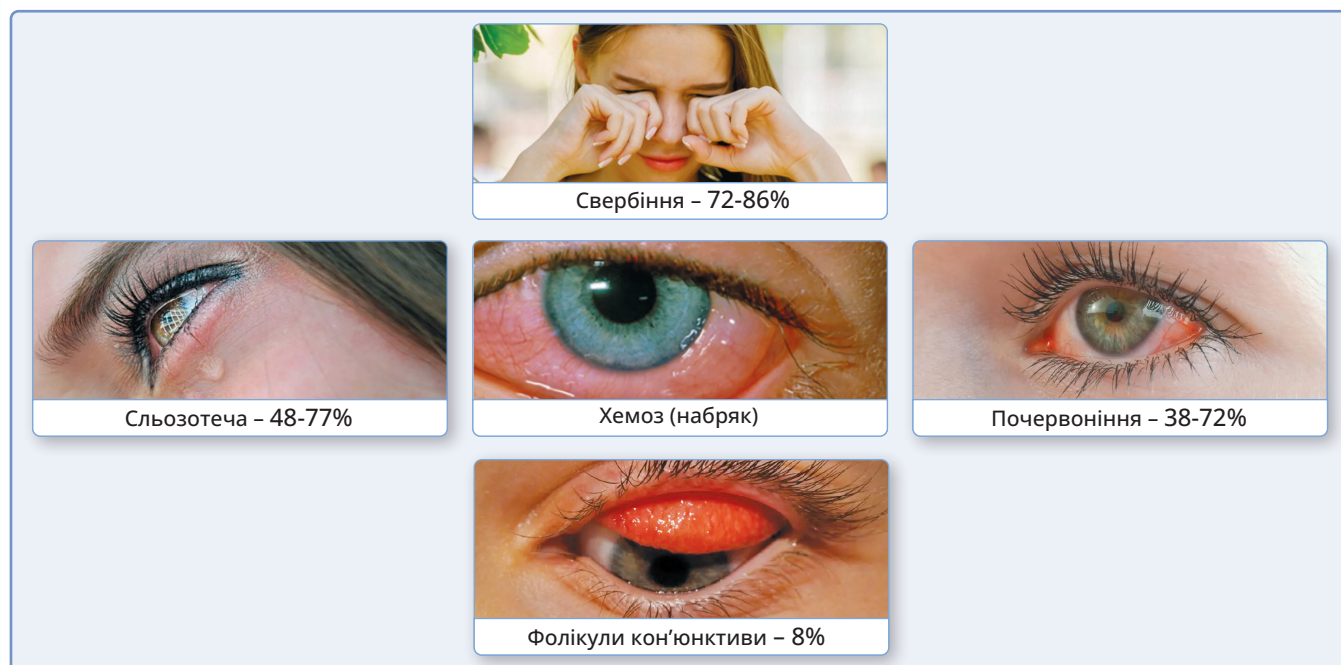


Рис. 3. Клінічні прояви АК

блідо-рожева, з молочним відтінком, білуватим екссудатом, іноді з дифузними ділянками злегка гіпертрофованих сосочків, розташованих переважно на верхній тарзальній кон'юнктиві. Рогівка здебільшого не страждає.

Діагноз підтверджується сімейним або особистим анамнезом atopічних станів і позитивними шкірними пробами на підозрювані сезонні алергени. Проте не завжди шкірні проби є визначальними, оскільки, за даними досліджень, близько 47% пацієнтів можуть виявляти сенсibilізацію до цілорічних алергенів [33]; 24% пацієнтів можуть мати полісенсibilізацію [34]; іноді шкірні проби можуть бути негативними, особливо за відсутності супутнього риніту [35]. Іншими діагностичними критеріями є підвищення рівня IgE в сироватці крові та слізній рідині, а також клінічна відповідь на протиалергічну терапію. Еозинофільна інфільтрація в зразках мазка з кон'юнктиви спостерігається лише у чверті пацієнтів і не є специфічною для САК.

ЦАК зазвичай спричиняється впливом пилових кліщів ($\geq 50\%$ випадків), а також епітелію тварин і/або грибкових та професійних алергенів [36]. Симптоми можуть проявлятися протягом року, хоча в 79% випадків перебіг інтермітентний із загостреннями в умовах досить тісного контакту з причинно-значущими алергенами. Іноді можлива сезонність, що зумовлено активізацією розмноження кліщів домашнього пилу, тарганів, споруутворенням грибів або наявністю супутньої пилової сенсibilізації. Із часом у таких пацієнтів можлива поява невеликих сосочків на кон'юнктиві верхньої повіки, які надають їй оксамитового вигляду. У тяжких випадках тарзально-кон'юнктивальні сосочки на кон'юнктиві

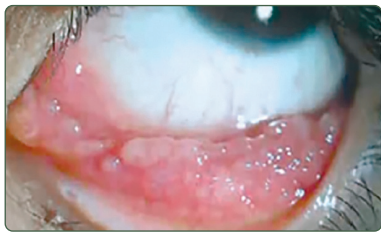
досягають великих розмірів; спостерігається також неоваскуляризація рогівки з подальшим рубцюванням і зниженням гостроти зору.

Вікової та статевій схильності не спостерігається. Понад 95% пацієнтів мають супутні алергічні хвороби, наприклад цілорічний риніт [37]. Для ЦАК характерна невелика еозинофілія в кон'юнктивальних мазках. Іноді для встановлення діагнозу проводиться кон'юнктивальний провокаційний тест, особливо корисний у пацієнтів із негативними шкірними тестами або відсутністю підвищення IgE в сироватці крові, але з анамнезом, що вказує на ЦАК. Тест проводиться тільки в період ремісії лікарем-алергологом в умовах стаціонару. У нижній кон'юнктивальний мішок закраплюють контрольну рідину. За відсутності реакції в кон'юнктивальний мішок іншого ока послідовно закраплюють по 1 краплі алергену в дворазових розведеннях (1:2048, 1:1024, 1:512 тощо) з інтервалами не менш як 20-30 хвилин за відсутності реакції на попереднє розведення. Тест вважається позитивним за появи симптомів кон'юнктивіту.

ВКК переважає в осіб чоловічої статі віком 5-25 років. Симптоми хвороби досягають максимуму на початку статевого дозрівання, що може вказувати на патогенетичну роль гормональних змін, а потім поступово зменшуються. Часто поєднується з екземою, астмою або полінозом. Характерна сезонність із загостреннями з весни до осені, які змінюються періодами ремісії взимку. Поширеність хвороби вища в країнах із тривалою природною сонячною інсоляцією, можлива патогенетична роль гіперчутливості до ультрафіолетового випромінювання. Пацієнти здебільшого скаржаться

КОН'ЮНКТИВАЛЬНА ФОРМА

(пальпебральна, тарзальна)



Зміни пальпебральної кон'юнктиви у вигляді дифузної папілярної гіпертрофії, більш виражені на верхній перехідній складці

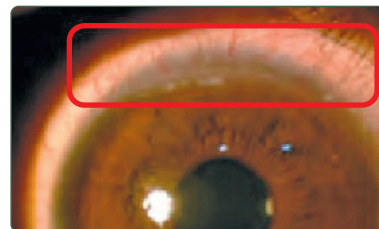


Можлива гіперемія бульбарної кон'юнктиви, хемоз, фолікули

ЛІМБАЛЬНА ФОРМА



Потовщення лімба з помутнінням та васкулярною ін'єкцією



Точки Горнера-Трантаса на лімбі, які складаються з дегеноерованих еозинофілів та епітеліальних клітин

Рис. 4. Клінічні ознаки ВКК

на свербіння й почервоніння очей, слюзотечу, світлобоязнь у сонячну погоду, зорову втому, відчуття важкості повік, густі та в'язкі виділення.

За локалізацією виділяють кон'юнктивальну (тарзальну, пальпебральну), лімбальну та змішану форми (рис. 4). Через потовщення повік вигляд ока нагадує частковий птоз або заспаність. Кон'юнктива хряща верхньої повіки до перехідної складки має своєрідний молочний відтінок, каламутна, з великими плоскими епітеліальними розростаннями, що нагадують бруківку. Сосочки щільні квадратні плоскі блідо-рожевого або сіруватого кольору, можуть спричиняти мікротравми рогівки. Унаслідок цього можливі клінічні прояви з боку рогівки та лімбальної зони. Лімбальна форма характеризується ураженням кон'юнктиви очного яблука, гіпертрофією прекорнеальної кон'юнктиви, яка набуває сірого кольору. Перилімбально можуть спостерігатися желеподібне кільце, розташоване під кон'юнктивою, або точки Горнера – Трантаса (рис. 4). Виділення стають в'язкими та слизуватими, в ділянці перехідних складок – у вигляді ниток. Типові морфологічні зміни включають субепітеліальну інфільтрацію еозинофілами, плазматичними

клітинами, лімфоцитами, що вказує на алергічну природу [38].

АКК – двобічне хронічне, але циклічне запальне захворювання, що може знижувати гостроту зору. Етіопатогенез, очевидно, включає механізми гіперчутливості I та IV типів з активацією лімфоцитів Th1, Th2 і зменшенням келихоподібних клітин [39]. Хвороба переважає в чоловіків; трапляється в дітей, але значно частіша та серйозніша в дорослих віком 20-50 років [40]. Близько 95% пацієнтів мають особистий або сімейний анамнез atopії (атопічний дерматит, риніт, астма). Очні прояви подібні до таких за ВКК, але сосочки склепінь не є гігантськими, часто виявляється молочний набряк кон'юнктиви. Можлива васкуляризація слизової та рогівки (рис. 5). Повіки зазвичай мають екзематозний вигляд, характерний хронічний блефарит. Хронічний набряк ока призводить до ознаки, відомої як складка Денні – Моргана, під очною ямкою. Розчісування може спричинити випадання вій із зовнішнього боку, відоме як знак Гертге. У цій когорті часто спостерігаються невиразковий блефарит і пальпебральні стафілококові інфекції, мейбоміт, трихіаз, ектропіон та ентропіон [30].

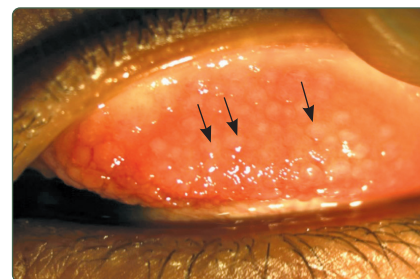


Рис. 5. Клінічні ознаки АКК



ВІЗАЛЛЕРГОЛ

олопатадин 0,2%

ЄДИНІ В УКРАЇНІ ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ОЧНІ КРАПЛІ, що застосовуються 1 раз на добу¹

Одна крапля
на весь день
(протягом 24 годин)¹

Відсутність свербіж
через 3 хвилини після
закапування²

Не пече –
нейтральна
рН³

Дозволений
дітям віком
від 3-х років¹



1 КРАПЛЯ НА ВЕСЬ ДЕНЬ, НЕ ХОВАЙСЯ ВДОМА!

1. Згідно з інструкцією із застосування. 2. Granet D.B., Amin D., Tort M.J. Evaluation of olopatadine 0.2% for the elimination of ocular itching in the conjunctival allergen challenge (CAC) model. Poster presented at: Western Society of Allergy // Asthma and Immunology. – January 2016. 3. Згідно з сертифікатом якості.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВІЗАЛЛЕРГОЛ. Реєстраційне посвідчення: № UA/15939/01/01 від 28.04.2017. **Склад:** діюча речовина: олопатадин; 1 мл розчину містить 2,22 мг олопатадину гідрохлориду еквівалентно 2,0 мг олопатадину; **Допоміжні речовини:** бензалконію хлорид, повідон K-29/32, натрію хлорид, натрію едетат, натрію гідрофосфат безводний, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Краплі очні. **Фармакологічні властивості.** Олопатадин є сильнішим селективним протиалергічним/антигістамінним засобом, що має декілька виражених механізмів дії. Він протидіє вивільненню гістаміну (основного медіатора алергічної реакції в людей) і запобігає стимулюванню вироблення цитокінів епітеліальними клітинами кон'юнктиви людини, яке обумовлене гістаміном. Дані досліджень *in vitro* свідчать, що препарат діє на опасисті клітини кон'юнктиви людини, пригнічуючи вивільнення медіаторів запалення. Зазначали, що місцеве офтальмологічне застосування препарату Візаллергол у пацієнтів зі збереженою прохідністю носослизнистого каналу зменшує назальні ознаки та симптоми, які часто супроводжують сезонний алергічний кон'юнктивіт. Препарат не викликає клінічно значущих змін діаметра зіниці. **Фармакокінетика.** За місцевого застосування олопатадину системна абсорбція є мінімальною. Ці концентрації в 50–200 разів нижчі, ніж за перорального застосування препарату в дозах, що добре переносяться. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування сезонних алергічних кон'юнктивітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до олопатадину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Бензалконію хлорид, як відомо, може знебарвлювати контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Пацієнтів слід проінформувати про те, що перед застосуванням препарату необхідно зняти контактні лінзи та зачекати щонайменше 15 хвилин після закапування і лише тоді знову одягнути їх. **Важливість.** Дані щодо офтальмологічного застосування олопатадину вагітним жінкам немає, або їх кількість обмежена. **Годування груддю.** Візаллергол не слід застосовувати в період годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.** Візаллергол не має впливу або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: підвищена чутливість, припухлість обличчя. З боку нервової системи: головний біль, дисгевсія. З боку органів зору: біль в оці, подразнення, сухість ока, чутливість очей. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота. **Передозування.** Немає даних про передозування в людини під час випадкового або навмисного ковтання. Олопатадин виявив низький рівень гострої токсичності у тварин. Випадкове проковтування вмісту всього флакона препарату Візаллергол призведе до максимальної системної дії 5 мг олопатадину. Ця дія може проявитися за кінцевої дози 0,5 мг/мл у дитини з масою тіла 10 кг у разі 100%-ї абсорбції. У разі передозування необхідно провести відповідне обстеження та симптоматичне лікування пацієнта. **Термін придатності.** 2 роки. Не використовувати більше 28 днів після першого відкриття флакона. **Умови зберігання.** Зберігати за температури від 2 до 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 2,5 мл у пластиковому флаконі з крапельницею, № 1 у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «SENTISS FARMA PVT. LTD.», Індія / SENTISS PHARMA PVT. LTD., India. **ТОВ «Сентісс Україна»:** 03040 м. Київ, вул. Васильківська, 14.



SENTISS

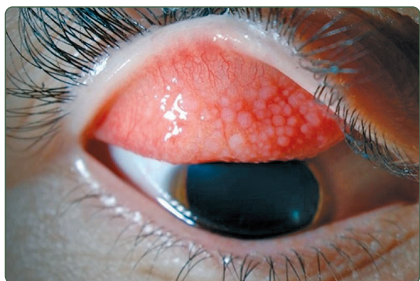


Рис. 6. Клінічні ознаки ГПК

ГПК може розвиватися поступово або гостро впродовж короткого часу після первинного введення лікарського засобу. Часто зумовлений використанням контактних лінз. Вважається, що постійна травма від носіння контактних лінз може ускладнитися алергією з переважанням гіперчутливості сповільненого типу. Типові скарги включають свербіння, почервоніння, сльозотечу, слизові виділення, неможливість використання лінз або відчуття присутності лінзи та її підвищену рухливість, посилення болю та затуманення зору. При об'єктивному обстеженні спостерігаються птоз, наліт на контактній лінзі, гіперемія кон'юнктиви, гігантські сосочки >1 мм у діаметрі, які складаються з лімфоцитів і плазматичних

клітин, на кон'юнктиві верхньої повіки, поверхнева васкуляризація рогівки в зоні верхнього лімба (рис. 6). Диференційну діагностику проводять із вірусним, бактеріальним кон'юнктивітами, полінозом. Збираючи анамнез, акцентують увагу на дотриманні строків використання контактних лінз, їх чищення, застосування зволожувальних крапель тощо [30, 31].

Диференційна діагностика

Диференційний діагноз алергічних захворювань очей підсумовано в таблиці 2, відмінності з кон'юнктивітами іншої етіології підсумовано на рисунках 7 і 8.

ТАБЛИЦЯ 2. Диференційний діагноз очної алергії

	САК	ЦАК	ВКК	АКК	ГПК	КДК
Анамнез atopії (персональний/родинний)	Часто	Часто	Можливий	Завжди	Можливий	Можливий
Вік	Діти, дорослі	Діти, дорослі	Діти	Дорослі	Підлітки, дорослі	Дорослі
Стать	Обидві	Обидві	Частіше чоловіки	Частіше чоловіки	Обидві	Обидві
Сезонність	Весна	Цілий рік	Цілий рік / літо	Цілий рік	Весна	Немає
Ураження рогівки	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Ні
Порушення зору	Незначне	Незначне	Помірне	Значне	Незначне	Незначне
Гіпертрофія сосочків	7-8 мм ураження лімба	Ні	Ні	<1 мм	>1 мм	Ні
Ураження шкіри навколо очей	Набряк	Набряк	Набряк	Дерматит	Набряк	Дерматит
Попередній вплив місцевих ліків	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
Застосування контактних лінз	Ні	Ні	Ні	Ні	Так	Ні
IgE в сироватці	Підвищений	Підвищений	По-різному	Високий	По-різному	По-різному
Еозинофіли в мазку	Часто	Дуже часто	Типові	Типові	Нечасто	Нечасто
Келихоподібні клітини	Підвищені	Підвищені	Підвищені	Знижені	Знижені	По-різному
Шкірні, кон'юнктивальні та лабораторні тести з алергенами	Позитивні	Позитивні	Не типово	Позитивні	По-різному	По-різному
Інші прояви atopії	Дерматит, астма, риніт	Риніт, астма	Риніт, астма	По-різному	По-різному	По-різному
Відповідь на лікування						
Протиалергічні засоби	Так	Так	Низька	Низька	По-різному	Ні
Топічні кортикостероїди	Постійна	Постійна	Постійна	Постійна	Постійна	Постійна

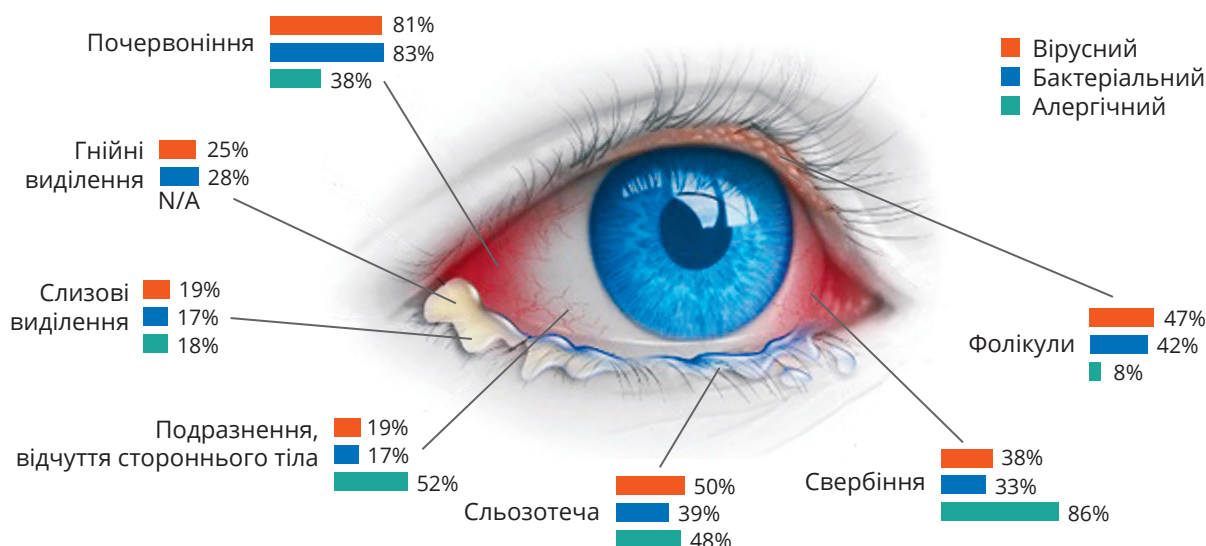


Рис. 7. Поширеність симптомів при алергічних та інфекційних кон'юнктивітах



Рис. 8. Диференційний діагноз АК

Лікування

Першим кроком у лікуванні АК є уникнення контакту з алергеном і його елімінація за можливості (рис. 9). Рекомендовано вмивання обличчя, промивання очей і носа, сонцезахисні окуляри, уникнення певних харчових продуктів, вологе прибирання приміщень, відсутність домашніх тварин тощо. Рекомендується також застосовувати препарати, котрі містять ектоїн. Відомо, що ектоїн утворює ектоїнгідрокомплекс – бар'єр, який захищає очі від шкідливої дії бактерій, алергенів та інших подразників [13, 23, 31]. Важливим компонентом є алергеноспецифічна імунотерапія, що проводиться в пацієнтів із чітко визначеними пилковими, епідермальними

або побутовими причинно-значущими алергенами в період ремісії під наглядом алерголога (рис. 9). Метод полягає в підшкірному або сублінгвальному введенні алергенних препаратів у зростаючих концентраціях, що дає змогу змінити чутливість пацієнта до алергену та забезпечує стійкий тривалий результат [13, 23, 31].

Антигістамінні засоби системної дії включають препарати I покоління (клемастин, хлоропірамін, прометазин), які нині практично не застосовуються через седативний ефект. Перевага віддається неседативним засобам II покоління (цетиризин, лоратадин, астемізол, ебастин, фексофенадин) та їхнім активним метаболітам (дезлоратадин, левоцетиризин) [13, 23, 31].



Уникнення контакту з алергеном / специфічна імунотерапія



Топічні препарати

Антигістамінні засоби перорально



Засоби з подвійним механізмом дії (блокада H_1 -рецепторів + стабілізація мембран тучних клітин)
Препарати першого вибору через швидку клінічну відповідь і добрий профіль безпеки:
олопатадин 0,1% або 0,2%; кетотифен 0,025%; азеластин 0,05%; бепотастин 1,5%

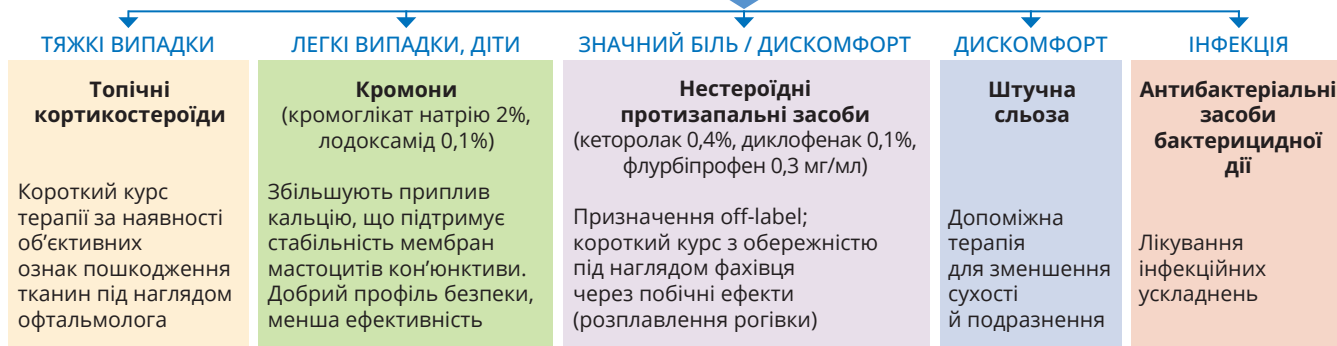


Рис. 9. Сучасні принципи лікування АК

Основний акцент у цьому огляді зроблено на топічні засоби лікування. Око – це орган, що має вирішальне значення для виживання, але зазнає безпосереднього впливу довкілля та може пошкоджуватися алергенами. Відносно велика площа поверхні кон'юнктиви, потужне кровопостачання й щільна концентрація тучних клітин роблять АК особливо дратівливою формою алергії. Тож лікування очної алергії є важливим терапевтичним завданням. Багато досліджень продемонстрували переваги цілеспрямованої й ефективної місцевої терапії очної алергії порівняно із системною терапією. Адекватне місцеве лікування забезпечує швидке усунення симптомів, позитивно впливає на якість життя та не супроводжується системними проявами побічної дії [23].

Тактика лікування АК залежить від тяжкості клінічних проявів і скарг пацієнта. Топічні кортикостероїди у формі очних крапель і мазей рекомендовано застосовувати лише за тяжких форм АК. Місцеві форми кортикостероїдів високоефективні та виявляють мінімальні побічні ефекти, проте їх треба призначати з обережністю пацієнтам із тяжкими бактеріальними, грибковими та вірусними (герпетичними) інфекціями очей. Топічні кортикостероїди на вітчизняному ринку переважно містять дексаметазон або гідрокортизон. Перевагу варто віддавати препаратам, що не містять антибіотик як консервант. Рекомендовано короткі курси впродовж 2 діб що 2 години з поступовим скасуванням упродовж 1-2 тижнів. Тривале застосування кортикостероїдів небажане через ризик підвищення

внутрішньоочного тиску та порушення епітелізації рогівки [13, 23, 31]. У разі приєднання вторинної інфекції показано топічні антибіотики широкого спектра дії, а якщо ускладнення поєднується з кератокон'юнктивітом або блефарокон'юнктивітом – топічні комбіновані засоби, що містять антибіотик і кортикостероїд [13, 23, 31].

Відповідно до сучасних рекомендацій препаратами першої лінії є новий клас місцевих протиалергічних ліків із подвійною дією, які поєднують сильну антигістамінну активність унаслідок селективної блокади H_1 -рецепторів (рис. 9), забезпечуючи швидке полегшення симптомів, зі здатністю стабілізації мембран тучних клітин, що збільшує тривалість полегшення симптомів [13, 23, 31]. Прикладом препарату подвійної дії є олопатадин, який швидко покращує стан слизової оболонки очей і характеризується сприятливим профілем безпеки. Призначення олопатадину в режимі монотерапії може бути достатнім за наявності симптомів АК без виразних ознак запалення кон'юнктиви. Препарат не впливає на α -адренергічні, допамінові, мускаринові, серотонінові рецептори та не змінює діаметр зіниць. Специфічність і висока активність олопатадину щодо H_1 -рецепторів дають змогу розглядати цю сполуку окремо від інших антигістамінних засобів. Висока селективна зв'язувальна здатність олопатадину до H_1 -рецепторів зумовлена унікальним зв'язувальним комплексом із залишком аспартату [41]. Іншим механізмом протиалергічної дії олопатадину є здатність пригнічення тучних клітин і дегрануляції базофілів.

Пригнічення вивільнення гістаміну олопатадином дозозалежне – десятикратна максимально ефективна доза забезпечує пригнічення вивільнення гістаміну на понад 90% без будь-яких цитотоксичних реакцій у тучних клітинах [42]. Окрім того, олопатадин пригнічує вивільнення інших медіаторів алергії – лейкотрієнів, тромбоксанів і факторів, що активують тромбоцити [43]. Забезпечення цілісності мембран запобігає вивільненню гемоглобіну, лактатдегідрогенази та гістаміну, що забезпечує більше відчуття комфорту очей після застосування препарату [44]. Високі концентрації олопатадину ефективніше запобігають вивільненню гістаміну з тучних клітин кон'юнктиви людини, ніж кромони – недокроміл, пеміроласт і кромолін-натрій [45]. Дослідження *in vitro* вказують на здатність олопатадину блокувати вивільнення медіаторів запалення TNF- α , молекул ICAM-1 та ефективніше, ніж фенірамін і антазолін, зменшувати секрецію IL-6, IL-8 епітеліальними клітинами кон'юнктиви [46-48].

Клінічні дослідження продемонстрували, що ефективність зменшення свербіння й почервоніння очей під впливом олопатадину більша, ніж у недокромілу, кромоліну натрію та левокабастину, зокрема в дітей віком до 4 років [49-52]. Більша ефективність олопатадину спостерігалася також порівняно з кетотифеном і азеластином щодо усунення свербіння, а також порівняно з епінастином щодо зниження інтенсивності свербіння, набряку та почервоніння кон'юнктиви й епісклерального простору [53-55]. Крім того, олопатадин продемонстрував вищу ефективність і кращу переносимість порівняно з кортикостероїдом лотепреднолом у разі лікування САК [56]. Порівняння з нестероїдним протизапальним засобом кеторолаком указує на значне зменшення свербіння та почервоніння очей під впливом олопатадину [57]. Отже, рекомендація олопатадину як препарату першої лінії зумовлена його перевагами над багатьма іншими топічними протиалергічними засобами [23, 31].

Антигістамінні препарати системної дії для перорального застосування зменшують симптоми сухості очей завдяки неспецифічній взаємодії з рецепторами, спряженими з G-білком (G-Protein Coupled Receptor – GPCR). Гістамінові та мускаринові рецептори є GPCR- і M_3 -рецепторами, які беруть участь у регуляції функцій слізної залози. Будучи антагоністами M_3 -рецепторів, неселективні антигістамінні засоби знижують секрецію слізної залози, що спричиняє висихання поверхневих відділів ока. Зневоднення слізної плівки зменшує захисні бар'єрні властивості, що полегшує проникнення алергенів через поверхню очей і посилює симптоми алергії [58]. При супутньому застосуванні

олопатадину в пацієнтів, які приймали лоратадин перорально, спостерігалось значуще зменшення інтенсивності свербіння очей без появи сухості [58, 59]. Тож поєднане застосування пероральних антигістамінних засобів у разі риніту й олопатадину при очних алергіях є безпечним і запобігає виникненню синдрому сухого ока.

Відомо, що вдихання аероалергенів спричиняє як очні, так і носові симптоми. При потраплянні в очі аероалергени також проникають через носовий канал у порожнину носа, зумовлюючи носові симптоми алергії. За аналогією місцеве введення офтальмологічних розчинів може впливати на симптоми алергічного риніту [60]. За даними досліджень, олопатадин значно краще зменшує алергічні симптоми риніту порівняно з плацебо. Комбінована терапія олопатадином і назальним спреєм дає змогу зменшити інтенсивність свербіння й почервоніння очей значно більше, ніж у разі застосування назального спрею в комбінації з антигістамінним препаратом системної дії [59]. Інше дослідження продемонструвало, що комбінація олопатадину, назального спрею й антигістамінного засобу системної дії ефективно зменшує очні симптоми алергії [60]. Крім того, додавання олопатадину пацієнтам з алергічним ринітом, які вже використовували назальний спрей або антигістамінний засіб системної дії, суттєво покращувало показники якості життя [61]. Отже, місцеве лікування алергічних захворювань певної локалізації є значущим, а олопатадин може зменшувати носові алергічні симптоми.

Після отримання доказів клінічної ефективності та безпеки очних крапель олопатадину 0,1% у режимі застосування двічі на добу з'явилися докази доклінічних випробувань про збереження певного рівня лікарського засобу через 24 години після одноразового введення в кон'юнктивальний мішок 1 краплі олопатадину 0,2% об'ємом 30 мкл. Через 24 години після одноразового місцевого введення олопатадину в дозі 1 мг/кг блокада H_1 -рецептора зберігалася на рівні 50%, а ефективність контролю зумовлених гістаміном симптомів алергії була більшою при застосуванні вищих концентрацій олопатадину в режимі 1 раз на добу. Концентрація розчину 0,2% вибрана з урахуванням граничних параметрів розчинності водного розчину. Олопатадин 0,2% демонструє таку саму ефективність, як 0,1% розчин у перші 5 хвилин після введення, але значно більший ефект після 24 годин. Дослідження клінічної моделі САК продемонструвало статистично більшу ефективність олопатадину 0,2% щодо зменшення інтенсивності свербіння, почервоніння й набряку кон'юнктиви та сльозотечі порівняно з плацебо з розвитком дії через 5 хвилин

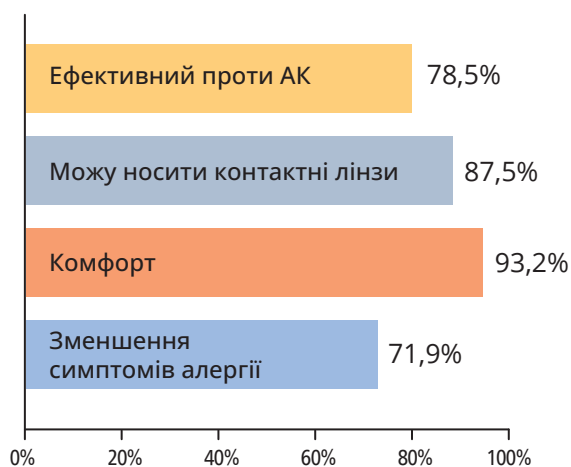
і тривалістю дії ≈ 24 години [62]. Після одноразового використання крапель олопатадину 0,2% свербіж очей припинився в 63% пацієнтів упродовж 3 хвилин [63]. Отож олопатадин 0,2% – це єдиний засіб подвійної дії, який показаний для застосування 1 раз на добу, що забезпечує потенційну перевагу над ліками, котрі потрібно застосовувати частіше.

У відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні оцінювали сприйняття олопатадину 0,2% у режимі введення по 1 краплі в кожне око 1 раз на добу впродовж 28 днів у пацієнтів з наявними симптомами АК. Дослідження завершили 328 пацієнтів віком 5-94 роки, які раніше застосовували олопатадин 0,1%. У 1-й та 7-й дні пацієнти заповнювали анкету якості життя при ринокон'юнктивіті, реєстрували своє сприйняття олопатадину 0,1% (у 1-й день) та олопатадину 0,2% (на 7-й день). На 28-й день пацієнти повернулися до дослідного центру, повідомили про своє сприйняття лікування та пройшли оцінку виразності симптомів алергії з боку очей. Пацієнти були більш задоволені олопатадином 0,2%, ніж олопатадином 0,1% (87,6 проти 77,8%; $p < 0,05$). Серед 48 пацієнтів, які носили контактні лінзи, 42 учасники (88%) вважали, що вони можуть надалі їх носити. В усіх категоріях анкети якості життя при ринокон'юнктивіті пацієнти відзначили значуще покращення ($p < 0,0001$). Не було жодних повідомлень щодо побічних ефектів терапії. Пацієнти вважали, що олопатадин 0,2% ефективний і добре переноситься (рис. 10А) [64].

РАСЕ (оцінка АК з Pataday олопатадин 0,2%) – багатоцентрове проспективне відкрите дослідження в одній групі, проведене в 10 клінічних центрах алергії, офтальмології й оптометрії по всій території США впродовж весни 2008 року за участю пацієнтів віком понад 18 років з активними ознаками та/або наявними симптомами АК за оцінкою дослідника,

які лікувалися протягом останніх 6 місяців місцевими очними формами протиалергічних препаратів в режимі двічі на добу. Метою дослідження була оцінка сприйняття пацієнтом олопатадину 0,2% порівняно з азеластином 0,05%, який застосовувався впродовж попередніх 6 місяців. У 1-й день (візит 1) пацієнти заповнювали анкету з питаннями щодо алергопатології та оцінки ефективності попереднього лікування, а дослідники заповнювали історію хвороби. Потім пацієнтам було рекомендовано використовувати олопатадин 0,2% 1 раз на добу. На 7-й день пацієнти заповнювали аналогічну анкету з метою оцінки ефекту олопатадину 0,2%; дослідники відзначали будь-які небажані явища або зміни супутньої терапії за цей час. В анкеті пацієнти оцінювали своє сприйняття ефективності препаратів за впливом на такі симптоми: свербіння очей, почервоніння, сльозотеча та набряки за 5-бальною шкалою («дуже ефективно», «певною мірою ефективно» «не визначено», «певною мірою неефективно», «дуже неефективно»; а також задоволеність протиалергічною терапією щодо трьох параметрів (комфорт крапель, швидкість настання полегшення та загальна задоволеність) за допомогою дескрипторів: «дуже задоволений», «певною мірою задоволений», «не визначився», «певною мірою незадоволений», «дуже незадоволений». Велика частка пацієнтів повідомили, що олопатадин виявився «дуже ефективним» порівняно з азеластином (46 проти 20% для свербіння, $p = 0,069$; 42 проти 17% для почервоніння, $p = 0,071$; 25 проти 9% для сльозотечі, $p > 0,05$; 47 проти 8% для набряку, $p = 0,040$). Олопатадин 0,2% продемонстрував чудову переносимість порівняно з азеластином 0,05% через значно більший комфорт після закрапування. Причини підвищеної

А. Оцінка переходу з олопатадину 0,1% двічі на добу на олопатадин 0,2% один раз на добу



Б. Порівняння олопатадину 0,2% з азеластином 0,05%



Рис. 10. Оцінка олопатадину при лікуванні АК

комфортності олопатадину порівняно з азеластином чітко не визначені, але вони можуть пояснюватися відмінностями рН (для азеластину 5,0-6,5; для олопатадину $\approx 7,1$, тобто фізіологічний рівень рН) і різним впливом цих препаратів на цілісність клітинних мембран. На відміну від азеластину й інших засобів подвійної дії олопатадин не порушує мембрани епітеліальних клітин очної поверхні, пошкодження котрих може пояснити появу печіння після закрапування. Завдяки застосуванню 1 раз на добу олопатадин 0,2% виявився зручнішим для пацієнтів і сприймався ними як клінічно ефективніший порівняно з азеластином 0,05%. Пацієнти оцінювали себе як «дуже задоволені» після використання олопатадину 0,2% у 3-4 рази частіше, ніж після застосування азеластину 0,05% (рис. 10Б) [65]. Сприйняття пацієнтом є критично важливим для забезпечення безперервного дотримання прийому та досягнення загальної задоволеності як лікуванням, так і якістю послуг.

Пацієнтам, які носять контактні лінзи, можна безпечно призначати олопатадин за відсутності почервоніння очей перед використанням препарату та з інтервалом 10 хвилин до встановлення лінзи [66]. За дотримання таких рекомендацій декілька досліджень указують на успішне пригнічення симптомів АК в осіб, які носять контактні лінзи [67]. Використання контактних лінз може стимулювати появу симптомів, характерних для сухого ока, зокрема дефіцит слізної рідини та прискорення часу розриву слізної плівки [68]. Дослідження, в якому олопатадин покращував функціональні характеристики слізної рідини та сприяв підтримці стійкості бар'єрних характеристик слізної плівки, вказує на можливість застосування препарату в осіб, що носять контактні лінзи, а також у пацієнтів із синдромом сухого ока [69]. Дослідження, в якому порівнювали ефекти олопатадину 0,2% з ефектами фізіологічного розчину, продемонструвало однакові зміни в симптоматиці синдрому сухого ока під впливом обох препаратів і схожі показники переносимості в пацієнтів з алергічними хворобами та супутнім синдромом сухого ока [70]. Інше дослідження вказує, що частота синдрому сухого ока після застосування олопатадину 0,2% була меншою або рівноцінною відносно показника при застосуванні плацебо [71].

Цікаво, що олопатадин 0,2% здатний впливати на носові симптоми алергії. В одному з досліджень пацієнти з алергічним ринітом і ринокон'юнктивітом самостійно закрапували олопатадин 0,2% або плацебо в обидва ока 1 раз на добу з квітня по серпень. У групі олопатадину спостерігалися нижчі середні показники інтенсивності свербіння та почервоніння очей, аніж у групі плацебо,

незалежно від рівня запиленості повітря. Олопатадин 0,2% також сприятливо впливав на середні показники інтенсивності свербіння та почервоніння очей у періоди максимальних середніх рівнів пилових алергенів у повітрі. Переносимість лікарського засобу була доброю, жоден пацієнт не припинив лікування достроково через небажані явища [72].

Вплив олопатадину 0,2% на носові симптоми алергії в пацієнтів із САК вивчали два плацебо-контрольовані дослідження: одне тривало 12 тижнів із липня по грудень, інше – 10 тижнів із квітня по серпень. Пацієнти щотижня відвідували клініку для отримання лікування та реєстрації симптомів. Дослідження, котре проводилося восени, виявило, що олопатадин 0,2% ефективно зменшував частоту випадків чхання та свербіння в порожнині носа, а також інтенсивність чхання, свербіння й виділень із носа. Дослідження, котре проводилося у весняно-літній період, виявило значуще зменшення частоти випадків чхання та виділень із носа під впливом олопатадину 0,2%. Синдром сухого ока – небажане явище, що найчастіше виникає внаслідок терапії, – виявлено з однаковою частотою (1,7%) у групах олопатадину та плацебо. Отже, результати досліджень указують на безпечність і добру переносимість олопатадину 0,2% у пацієнтів із носовими симптомами алергії [73].

При порівнянні олопатадину 0,2% та епінастину 0,05% обидва препарати ефективно зменшували інтенсивність свербіння й почервоніння очей, але показники ефективності та переносимості олопатадину перевищували такі епінастину. У групі олопатадину виявлено значно нижчі середні показники інтенсивності свербіння та почервоніння очей, аніж у групі епінастину. В обох групах зареєстровано зіставні оцінки ступенів комфортності застосування в усіх часових точках, за винятком часової точки через 1 хвилину після введення, коли застосування олопатадину було статистично комфортнішим, аніж застосування епінастину [74].

Що стосується переносимості й безпеки, то в дослідженнях встановлено добру переносимість очних крапель олопатадину 0,1 та 0,2% [41, 62, 74, 75]. Порівняльні дослідження вказують, що комфортність застосування та переносимість олопатадину вища, ніж у недокромілу натрію 2% [49], кромоліну натрію 2% [51, 76], левокабастину 0,05% [50], лотепреднолу 0,2% [56], кеторолаку 0,5% [57], кетотифену 0,05% [77] та епінастину 0,05% [74]. Чудовий профіль комфортності застосування олопатадину 0,2% робить цей препарат варіантом терапії, якому віддають перевагу лікарі та пацієнти. При лікуванні олопатадином не спостерігали серйозних небажаних явищ, а місцеві небажані

ОДНА КРАПЛЯ НА ЦІЛИЙ ДЕНЬ
діє впродовж 24 годин

ДОЗВОЛЕНО ДІТЯМ
віком від 3 років



ШВИДКЕ УСУНЕННЯ СВЕРБІННЯ
через 3 хвилини після закапування

МОЖЛИВІСТЬ ТРИВАЛОГО
ЗАСТОСУВАННЯ
до 4 місяців

Рис. 11. Переваги препарату Візаллергол (олопатадин 0,2%)

явища були вкрай рідкісними. Препарат можна призначати дітям віком від 3 років [41].

Отже, препаратами першого вибору для лікування симптомів алергічних захворювань очей є засоби подвійної дії, зокрема олопатадин 0,2%, який можна використовувати 1 раз на добу. Препарат швидко усуває симптоми алергії, зокрема свербіння,

набряк, сльозотечу, позитивно впливає на супутні прояви алергічного риніту та не посилює сухості ока. Може застосовуватися тривало починаючи з 3-річного віку. На українському ринку очні краплі олопатадину 0,2% доступні у формі препарату Візаллергол («Сентісс Фарма Пвт. Лтд.», Індія), переваги якого підсумовано на рисунку 11.

Література

- Mazur M., Czarnobilska M., Dyga W., Czarnobilska E. Trends in the epidemiology of allergic diseases of the airways in children growing up in an urban agglomeration. *J. Clin. Med.* 2022 Apr 14; 11 (8): 2188. doi: 10.3390/jcm11082188.
- Aldakheel F.M. Allergic diseases: a comprehensive review on risk factors, immunological mechanisms, link with COVID-19, potential treatments, and role of allergen bioinformatics. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Nov 18; 18 (22): 12105. doi: 10.3390/ijerph182212105.
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe-Concerted Policy Action Needed. June 2015 Version [Accessed on 18 December 2021]. Available at: <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations.html>.
- Ng A.E., Boersma P. Diagnosed allergic conditions in adults: United States, 2021. *NCHS Data Brief*, no 460. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2023. doi: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:122809>.
- Zablotsky B., Black L.I., Akinbami L.J. Diagnosed allergic conditions in children aged 0-17 years: United States, 2021. *NCHS Data Brief*, no 459. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2023. doi: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:123250>.
- Дудка Л.В., Охотнікова О.М. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини.* 2018; Т. 13, № 4: С. 345-355.
- Кузнецова Л.В. Клініко-імунологічна характеристика та сучасні аспекти антигістамінної терапії сезонного алергічного риніту. *Український медичний часопис.* 2014; № 3 (101): С. 35-39.
- Rosario N., Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 11 (5): 471-476.
- Singh K., Axelrod S., Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (4): 778-783.
- Gradman J., Wolthers O.D. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17 (7): 524-526.
- Brown-Whitehorn T.F., Spergel J.M. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6 (1): 101-109.
- Neto H.J., Rosario N.A., Westphal G.L., Riedi C.A., Santos H.L. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (5): 399-400.
- Dupuis P., Prokopic C., Hynes A., et al. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16 (5). doi: 10.1186/s13223-020-0403-9.
- Кузнецов О.Г. Клінічна характеристика хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт. Анамнестичні дані та структура супутньої патології. *Імунологія й алергологія: наука та практика.* 2020; № 2: С. 72-81.
- Комплексний і мультидисциплінарний підхід у диференційній діагностиці та лікуванні кон'юнктивіту в дітей. *Здоров'я України.* 2020; Тематичний номер № 4 (55): С. 28-29.
- Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42: 43-60. doi: 10.1007/s00281-019-00777-w.
- Fan G., Wang B., Liu C., Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2017 Nov-Dec; 45 (6): 528-533. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.014.
- Mirzakhani H., Al-Garawi A., Weiss S.T., Litonjua A.A. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin. Exp. Allergy.* 2015 Jan; 45 (1): 114-25. doi: 10.1111/cea.12430.
- Bogacka E. Epidemiology of allergic eye diseases. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2003; 14 (84): 714-15.
- Singh K., Bielory L., Hackensack N.J., Newark N.J. Epidemiology of ocular allergy symptoms in United States adults (1988-1994). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 34-A22.
- Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem. Immunol. Allerg.* 2006; 91:110-20.
- Takano Y., Narita S., Kobayashi K. Seasonal allergic rhinitis in Hakodate. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2004; 108: 606-11.
- Sánchez M.C., Fernández Parra B., Matheu V., Navarro A., Ibáñez M.D., Dávila I., Dordal M.T., Lluch Bernal M., Rondón C., Montoro J., Antón E., Colás C., Valero A. (SEAC Rhinconjunctivitis Committee 2010). Allergic Conjunctivitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 (Suppl. 2): 1-19.
- Offiah I., Calder V.L. Immune mechanisms in allergic eye diseases: what is new? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9 (5): 477-81.
- Ishida W., Fukuda K., Kajisako M., Takahashi A., Sumi T., van Rooijen N., Fukushima A. Conjunctival macrophages act as antigen-presenting cells in the conjunctiva during the development of experimental allergic conjunctivitis. *Mol. Vis.* 2010 Jul 10; 16: 1280-5.
- McConchie B.W., Norris H.H., Bundoc V.G., Trivedi S., Boesen A., Urban J.F., Jr., Keane-Myers A.M. Ascaris suum-derived products suppress mucosal allergic inflammation in an interleukin-10-independent manner via interference with dendritic cell function. *Infect. Immun.* 2006; 74 (12): 6632-41.
- Abelson M.B. Comparison of the conjunctival allergen challenge model with the environmental model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 1999; 228: 38-42. doi: 10.1111/j.1600-0420.1999.tb01172.x.

28. Ozaki A., Seki Y., Fukushima A., Kubo M. The control of allergic conjunctivitis by suppressor of cytokine signalling (SOCS)3 and SOCS5 in a murine model. *J. Immunol.* 2005; 175 (8): 5489-97.
29. Bonini S., Bucci M.G., Berruto A., Adriani E., Balsano F., Allansmith M.R. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86 (6 Pt. 1): 869-76.
30. Baab S., Le P.H., Kinzer E.E. Allergic conjunctivitis. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
31. SEAI 2010 Rhinconjunctivitis Committee; Spanish Group Ocular Surface-GESOC. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 94-106.
32. Suzuki S., Goto E., Dogru M., Asano-Kato N., Matsumoto Y., Hara Y., Fujishima H., Tsubota K. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea.* 2006; 25 (3): 277-80.
33. Buckley R.J. Allergic diseases: a clinical challenge. *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28 (6): 39-43.
34. Pallasa P., Ronmark E., Haatela T., Sovijarvi A.R., Lundback B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin. Exp. Allergy.* 2006; 36 (4): 503-9.
35. Berdy G.J., Berdy S.S. Ocular allergic disorders: disease entities and differential diagnosis. *Curr. Allergy Asthma Reports.* 2009; 9: 297-303.
36. El-Nahas H.A., El-Beshbishi S.N., Azab M.S., Zaalouk T., Elsheikha H.M., Saleh A.B., El-Shazly A.M. Diagnostic criteria for house dust mites sensitized allergic patients. *J. Egypt Soc. Parasitol.* 2007; 37 (3 Suppl.): 1113-24.
37. Kosirukvongs P., Visitsunthorn N., Vichyanond P., Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2001; 19 (4): 237-44.
38. Leonard A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol. Ther.* 2013 Dec; 2 (2): 73-88.
39. Hu Y., Matsumoto Y., Dogru M., Okada N., Igarashi A., Fukagawa K., Tsubota K., Fujishima H. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Allergy.* 2007; 62 (8): 917-25.
40. Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy.* 2004; 59 (suppl. 78): 71-73.
41. Abelson M.B., Gomes P.J. Olopatadine 0.2% ophthalmic solution: the first ophthalmic antiallergy agent with once-daily dosing. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2008; 4 (4): 453-461. doi: 10.1517/17425255.4.4.453.
42. Yanni J.M., Stephens D.J., Miller S.T., et al. The in vitro and in vivo ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/antihistaminic agent. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1996; 12: 389-400.
43. Ikemura T., Manabe H., Sasaki Y., et al. KW-4679, an antiallergic drug, inhibits the production of inflammatory lipids in human polymorphonuclear leukocytes and guinea pig eosinophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 110: 57-63.
44. Brockman H.L., Mømsen M.M., Knudtson J.R., et al. Interactions of olopatadine and selected antihistamines with model and natural membranes. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003; 11: 247-68.
45. Yanni J.M., Miller S.T., Gamache D.A., et al. Comparative effects of topical ocular anti-allergy drugs on human conjunctival mast cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 541-5.
46. Cook E.B., Stahl J.L., Barney N.P., Graziano F.M. Olopatadine inhibits TNF-alpha release from human conjunctival mast cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 504-8.
47. Cook E.B., Stahl J.L., Barney N.P., Graziano F.M. Olopatadine inhibits anti-immunoglobulin E-stimulated conjunctival mast cell upregulation of ICAM-1 expression on conjunctival epithelial cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 424-9.
48. Cook E.B., Stahl J.L., Sedgwick J.B., et al. The promotion of eosinophil degranulation and adhesion to conjunctival epithelial cells by IgE-activated conjunctival mast cells. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 65-72.
49. 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; 22: 1462-72.
50. Abelson M.B., Greiner J.V. Comparative efficacy of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus levocabastine 0.05% ophthalmic suspension using the conjunctival allergen challenge model. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1953-8.
51. Katelaris C.H., Ciprandi G., Missotten L., et al. 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; 24: 1561-75.
52. Ciprandi G., Turner D., Gross R.D. Double-masked, randomized, parallel-group study comparing olopatadine 0.1% ophthalmic solution with cromolyn sodium 2% and levocabastine 0.05% ophthalmic preparations in children with seasonal allergic conjunctivitis. *Curr. Ther. Res.* 2004; 65: 186-99.
53. Leonardi A., Zafirakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: a double-masked, environmental study of patient preference. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1167-73.
54. Spangler D.L., Bensch G., Berdy G.J. Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1272-80.
55. Finegold I., Granet D.B., D'Arienzo P.A., Epstein A.B. Efficacy and response with olopatadine versus epinastine in ocular allergic symptoms: a post hoc analysis of data from a conjunctival allergen challenge study. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1630-8.
56. Berdy G.J., Stoppel J.O., Epstein A.B. Comparison of the clinical efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and loteprednol etabonate 0.2% ophthalmic suspension in the conjunctival allergen challenge model. *Clin. Ther.* 2002; 24: 918-29.
57. Deschenes J., Discepolo M., Abelson M. Comparative evaluation of olopatadine ophthalmic solution (0.1%) versus ketorolac ophthalmic solution (0.5%) using the provocative antigen challenge model. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 1999; 38: 47-52.
58. Abelson M.B., Welch D.L. An evaluation of onset and duration of action of Patanol (olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.1%) compared to Claritin (loratadine 10 mg) tablets in acute allergic conjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 230: 60-3.
59. Abelson M.B., Lanier R.Q. The added benefit of local Patanol therapy when combined with systemic Claritin for the inhibition of ocular itching in the conjunctival antigen challenge model. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 1999; 228: 53-6.
60. Spangler D.L., Abelson M.B., Ober A., Gotnes P.J. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2245-67.
61. Berger W., Abelson M.B., Gomes P.J., et al. Effects of adjuvant therapy with 0.1% olopatadine hydrochloride ophthalmic solution on quality of life in patients with allergic rhinitis using systemic or nasal therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 361-71.
62. Vogelsson C.T., Abelson M.B., Pasquine T., et al. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25: 69-75.
63. Granet D.B., Amin D., Tort M.J. Evaluation of olopatadine 0.2% for the elimination of ocular itching in the conjunctival allergen challenge (CAC) model. Poster presented at: Western Society of Allergy, Asthma and Immunology; January 2010.
64. Scoper S.V., Berdy G.J., Lichtenstein S.J., Rubin J.M., Bloomstein M., Prouty R.E., Vogelsson C.T., Edwards M.R., Waycaster C., Pasquine T., Gross R.D., Robertson S.M. Perception and quality of life associated with the use of olopatadine 0.2% (Pataday) in patients with active allergic conjunctivitis. *Adv. Ther.* 2007 Nov-Dec; 24 (6): 1221-32. doi: 10.1007/BF02877768.
65. Epstein A.B., Van Hoven P.T., Kaufman A., Carr W.W. Management of allergic conjunctivitis: an evaluation of the perceived comfort and therapeutic efficacy of olopatadine 0.2% and azelastine 0.05% from two prospective studies. *Clin. Ophthalmol.* 2009; 3: 329-36. doi: 10.2147/ophth.s5223.
66. Alcon. Olopatadine hydrochloride solution, 0.2%, package insert. Fort Worth, TX: Alcon Laboratories, Inc. 2004.
67. Brodsky M. Allergic conjunctivitis and contact lenses: experience with olopatadine hydrochloride 0.1% therapy. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 230: 56-9.
68. du Toit R., Situ P., Simpson T., Fonn D. The effects of six months of contact lens wear on the tear film, ocular surfaces, and symptoms of presbyopes. *Optom. Vis. Sci.* 2001; 78: 455-62.
69. Dogru M., Erturk H., et al. Changes in tear function and the ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open-label study. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1309-21.
70. Mah F.S., O'Brien T., Kim T. Evaluation of olopatadine hydrochloride 0.2% in an allergic conjunctivitis patient population with dry eye. In: Western Society of Allergy, Asthma and Immunology 2007 Scientific Session, January 14-18, 2007, Wailea Maui, HI.
71. Krokhmal L., Gomes P., Welch D., Abelson M.B. The incidence of dry eye with topical anti-allergic therapies. In: Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, May 6-10, 2007, Fort Lauderdale, FL, Poster #2300.
72. Abelson M.B., Gomes P.J., Vogelsson C.T., et al. Clinical efficacy of olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.2% compared with placebo in patients with allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis: a randomized, double-masked environmental study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1237-48.
73. Abelson M.B., Gomes P.J., Vogelsson C.T., et al. Effects of a new formulation of olopatadine ophthalmic solution on nasal symptoms relative to placebo in two studies involving subjects with allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 683-91.
74. Mah F.S., Rosenwasser L.J., Townsend W.D., et al. Efficacy and comfort of olopatadine 0.2% versus epinastine 0.05% ophthalmic solution for treating itching and redness induced by conjunctival allergen challenge. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 1445-52.
75. Abelson M.B., Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 125: 797-804.
76. Scandashree K., Patil M., Udaykumar P. Comparative study of the efficacy and safety of olopatadine eyedrops and sodium cromoglycate in clinical practice: a prospective study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology.* 2017; 5 (5): 1764-1769. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20163047.
77. Aguilar A.J. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 230: 52-5.



Тетяна Мирославівна ЯНЧУК,
лікар-алерголог вищої кваліфікаційної категорії (м. Рівне)

КРОПИВ'ЯНКА Й АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК ЯК ДЕБЮТ СИСТЕМНОЇ АЛЕРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Кропив'янка є одним із найпоширеніших у світі захворювань, оскільки виникає в значній кількості населення (15-25%). У 25% пацієнтів хвороба має хронічний перебіг. У 40% пацієнтів кропив'янка поєднується з ангіоневротичним набряком. У дорослих кропив'янка діагностується частіше порівняно з дітьми, а серед пацієнтів із цим захворюванням переважають жінки. Також відзначається зв'язок між кропив'янкою (частіше гострою) й іншими алергічними захворюваннями, що вказує на їх взаємозв'язок і загальну схильність пацієнтів до розвитку різноманітних алергічних реакцій. Іноді кропив'янка може бути дебютом інших алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми та/або алергічного риніту. Саме це й підтверджує наведений клінічний випадок.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт К., 30 років. Уперше в поле зору лікаря-алерголога потрапив у січні 2021 року, коли був доставлений машиною швидкої допомоги в приймальне відділення Рівненської обласної клінічної лікарні з явищами генералізованої кропив'янки й ангіоневротичного набряку в ділянці верхньої губи. Вказані симптоми з'явилися напередодні: спочатку виникли поодинокі уртикарії на руках і грудній клітці, а на наступний день висипання набули характеру генералізованої уртикарної висипки, з'явився набряк губи, з приводу чого пацієнт викликав швидку. Появу висипань пацієнт пов'язував зі вживанням великої кількості різних страв, незначної кількості алкоголю. Жодних лікарських засобів до виникнення шкірного висипу та набряку в ділянці обличчя не отримував. При надходженні до лікарні скаржився на сильний свербіж шкіри, утруднене ковтання та виражену слабкість. У приймальному відділенні був оглянутий алергологом, оториноларингологом,

дерматологом, реаніматологом відділення екстракорпоральних методів детоксикації.

Індивідуальний і спадковий алергологічний анамнез, зі слів пацієнта, не обтяжений, хоча він відзначав розвиток нежитю в серпні в останні 2 роки, коли приїжджав на відпочинок на Одещину, але пояснював це застудним станом через тривале купання в морі.

Об'єктивно: уртикарний висип на грудній клітці та кінцівках, зливного характеру на шкірі спини, асиметричний набряк верхньої губи. Частота серцевих скорочень – 102 уд./хв, артеріальний тиск – 90/50 мм рт. ст. Оториноларинголог виявив набряк слизової носа, стан інших ЛОР-органів без патологічних змін. Над легенями вислуховувалося везикулярне дихання, додаткові дихальні шуми відсутні. У зв'язку з нестабільністю стану пацієнт був госпіталізований для дообстеження та лікування у відділення пульмонології, в якому розташовані ліжка для пацієнтів з алергопатологією, де отримав лікування адреналіном, системними глюкокортикоїдами, антигістамінними препаратами.

У загальному аналізі крові відзначалася незначна еозинofilія (6%), а рівень загального IgE сироватки крові становив 160 МО/мл.

Пацієнт виписаний із лікарні на 5-й день лікування без уртикарного висипу й ангіоневротичного набряку. Йому було рекомендовано звернутися до лікарні для проходження алергологічного обстеження через 2 тижні після скасування антигістамінних препаратів.

На алергологічне обстеження пацієнт не з'явився, натомість через місяць звернувся в поліклініку до алерголога із симптомами кропив'янки легкого ступеня вираженості, появу якої пов'язував зі вживанням халви. Йому повторно призначено антигістамінні засоби, сорбенти та рекомендовано провести алергологічне тестування через 2 тижні після скасування антигістамінних препаратів. Однак алергологічне обстеження пацієнту знову не було проведено у зв'язку з його виїздом за кордон.

Наступна зустріч із пацієнтом відбулася в серпні 2021 року. Він звернувся до лікаря із симптомами задишки та надсадного сухого кашлю, виразного нежитю, які турбували останні 3 тижні. При аускультатії вислуховувалися розсіяні сухі хрипи над усією поверхнею легень. Після проведення спірографії та проби із сальбутамолом у дозі 0,4 мг виявлено виразні ознаки бронхообструктивного синдрому: показник об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) становив 58% від належного, а його приріст після інгаляції 400 мкг сальбутамолу становив 22%. Рівень загального IgE в сироватці крові становив 240 МО/мл. Під час рентгенологічного обстеження органів грудної клітки патології не виявлено. Пацієнту було призначено багатокомпонентне лабораторне тестування з алергенами, в результаті чого виявлено гіперчутливість до мажорного алергену амброзії Amb a1.

На підставі вищенаведених даних було встановлено такий клінічний діагноз: бронхіальна астма, персистивна, легкий перебіг, неконтрольована, легенева недостатність 1 ступеня. Сезонний алергічний риніт, легкий перебіг. Сенсibilізація до мажорного алергену амброзії Amb a1.

Пацієнту було призначено лікування: комбінація будесоніду та формотеролу в дозі 4,5/160 мкг

по 2 інгаляції 2 рази на день, інгаляції сальбутамолу в разі потреби, промивання слизової оболонки носа ізотонічним сольовим розчином, комбінація левоцетиризину 5 мг і монтелукасту натрію 10 мг на ніч до жовтня включно, рекомендовано дотримання дієти з виключенням харчових продуктів, до яких можлива перехресна гіперчутливість через сенсibilізацію до алергенів амброзії.

Для контрольного обстеження пацієнт звернувся до алерголога через місяць. Він оцінював свій стан як задовільний. На тлі лікування задишка та кашель турбувати перестали, назальні симптоми були відсутні. У ході контрольної спірографії отримано такі результати: показники форсованої життєвої ємності легень – 98%, ОФВ₁ – 97% від належних. Прийнято рішення знизити дозу комбінації будесоніду та формотеролу 4,5/160 мкг до 1 інгаляції 2 рази на день і рекомендовано проведення алергоспецифічної імунотерапії (АСІТ) сумішшю алергенів бур'янів у формі драже для сублінгвального застосування з листопада.

У листопаді перед початком АСІТ під час обстеження пацієнта порушення носового дихання не відзначалося, при аускультатії над легень вислуховувалося везикулярне дихання без додаткових дихальних шумів. У ході спірографії ознак порушень функції зовнішнього дихання не зафіксовано. Впродовж 2022 року пацієнт отримував АСІТ сумішшю алергенів бур'янів у формі драже для сублінгвального застосування, а з липня по жовтень – комбінацію левоцетиризину 5 мг і монтелукасту натрію 10 мг на ніч та інгаляції комбінацією будесоніду й формотеролу в дозі 4,5/160 мкг за потреби, що виникла за липень – жовтень 2022 року всього тричі для усунення задишки.

На сьогодні пацієнт продовжує АСІТ алергенами, а в літній період – щоденне промивання слизової оболонки носа ізотонічним розчином, дотримується рекомендацій із виключення з раціону меду та продуктів бджільництва, насіння соняшника та страв із ним. При цьому рецидивів кропив'янки, ангіоневротичного набряку, бронхообструктивного синдрому, загострення назальної симптоматики у 2023 році не відзначав.

ВИСНОВОК

Сенсibilізація до амброзії для жителів Рівненської області загалом раніше не була характерною, оскільки при алергії до бур'янів частіше реєструвалася гіперчутливість до алергенів полину, але останніми роками кількість амброзії на Рівненщині значно збільшилася. Ретроспективно вдалося встановити, що пацієнт у віці 17-22 років проживав у Запоріжжі; ймовірно, саме тоді він сенсibilізувався до амброзії, а прояви захворювання з'явилися згодом, після додаткової аліментарної провокації відповідними харчовими продуктами та вдихання пилку цієї рослини, якої в нашому регіоні стало більше.

Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРІКСУ (КОМБІНАЦІЇ ВИСОКОДОСТУПНОГО КВЕРЦЕТИНУ І ЦИНКУ) ЯК ADD-ON ДО БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Алергія – це системна патологія, оскільки в пацієнтів із найпоширенішою алергопатологією – алергічним ринітом (АР) часто діагностуються бронхіальна астма (БА), кропив'янка, атопічний дерматит, харчова алергія, алергічний кон'юнктивіт, а також неалергічні супутні захворювання [1, 2, 10, 38]. АР, як і БА, може мати контрольований, частково контрольований і неконтрольований перебіг.

Результати європейського дослідження [18] показали, що задовільного контролю симптомів АР можуть досягти лише 45% пацієнтів незалежно від характеру їх лікування. Значним бар'єром у лікуванні АР виступають «стероїдофобія» – страх небажаних явищ кортикостероїдної терапії, що часто є причиною нерегулярного та несвоєчасного лікування, а також наявність коморбідних станів, часті епізоди вірус-асоційованих загострень захворювання, неможливість повної елімінації алергенів.

Однією з найактуальніших проблем алергології та пульмонології є також БА [25]. Згідно з останніми рекомендаціями GINA (2023) [20] терапія пацієнтів із БА ґрунтується на використанні інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) уже на першій сходинці лікування. ІКС є основними препаратами контролю в лікуванні хворих на БА, оскільки вони ефективно пригнічують запальний процес у дихальних шляхах, мають низьку системну біодоступність, знижують бронхоконстрикцію, ризик загострень і госпіталізацій, а також більш ніж на 50% смертність від астми. Серйознішу проблему у веденні пацієнтів з астмою створює необхідність застосування в частини з них системних КС, які мають значно виразніші побічні ефекти [13], що спричиняють розвиток стероїдофобії та знижують прихильність

пацієнтів до лікування. За даними офіційної статистики, 55% пацієнтів, які отримують належне лікування, не мають контролю над симптомами БА, 50% осіб із неконтрольованою астмою страждають на стероїдофобію, в 74% пацієнтів відзначається низька комплаєнтність до базової терапії, 75% випадків загострень БА спровоковані респіраторними вірусами, що не може не турбувати лікарів і пацієнтів [19, 45]. Слід зазначити, що терапія КС здатна призводити до погіршення коморбідних станів пацієнта з БА, що може також потенціювати стероїдофобію [41]. Крім того, використання КС спричиняє підсилення оксидативного стресу, зниження рівнів мікроелементів, зокрема цинку, та деацетилаз гістонів HDACs, що зумовлює розвиток стероїдної резистентності [8, 9].

Зважаючи на головні цілі в лікуванні пацієнтів з АР та/або БА й на ті перешкоди, з якими стикається лікар під час складання плану лікування осіб з алергічними захворюваннями, актуальним є пошук природних сполук, які могли би завдяки своїй мультифункціональній дії одночасно впливати на головні патогенетичні ланки розвитку АР, БА та коморбідних їм захворювань, зменшуючи при цьому можливі негативні наслідки терапії КС.

Саме до таких речовин може бути віднесений флавоноїд кверцетин із доведеними протизапальною, антиоксидантною, ангіо- та гепатопротекторною, гіполіпідемічною, гіпоглікемічною, бронхолітичною, імуномодулювальною, протівірусною, протиалергічною, кардіопротекторною, проти-пухлинною, протигрибковою діями [17, 27, 39, 50].

Основними механізмами протизапальної та протиалергічної дій кверцетину при АР і БА є стабілізація мембран опасистих клітин, базофілів і блокування виходу з них медіаторів запалення (фактора некрозу пухлини- α – ФНП- α , інтерлейкіну-1 β – ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8), а також гістаміну. Наприклад, у дослідженні [47] було продемонстровано, що кверцетин має вищу антигістамінну активність, ніж кромоглікат натрію. Також він блокує фосфоліпазу А2 і запобігає вивільненню арахідонової кислоти з клітин, знижує активність АТФаз (Na^+/K^+ і Ca^{++}), що сприяє припиненню переходу іонів Са всередину клітини та перешкоджає вивільненню гістаміну [23]. Кверцетин блокує 5-ліпоксигеназу, що запобігає синтезу лейкотрієнів, зокрема лейкотрієну B_4 , інгібує вироблення оксиду азоту в активованих макрофагах. Доведено, що кверцетин здатний знижувати рівні цитокінів і пригнічувати ІЛ-3 та ІЛ-4, зменшувати утворення антитіл класу IgE [12, 16]. При цьому він краще інгібує ІЛ-8 та ІЛ-6, ніж кромоглікат натрію [31]. Завдяки вказаним властивостям кверцетин є основним інгредієнтом багатьох потенційних протиалергічних препаратів і харчових добавок.

Оксидативний стрес відіграє значну роль у розвитку АР, БА та коморбідних їм станів [3]. У цих ситуаціях у пацієнтів відзначається посилення генерації активних форм кисню, вільних радикалів, нерадикальних прооксидантів, активних форм азоту, що призводить до інактивації антипротеаз і дисбалансу в системі «протеоліз – антипротеоліз». Продукти перекисного окислення ліпідів, метаболіти арахідонової кислоти спричиняють зменшення адренорецепторів у бронхах, підвищення чутливості рецепторів до гістаміну, що, своєю чергою, зумовлює гіперреактивність бронхів, зниження активності сурфактанта. Також у осіб з алергічною патологією відзначається зниження активності деацетилаз гістонів, що є однією з причин глюкокортикоїдної

резистентності та корелює з тяжкістю захворювання на БА [17]. Кверцетин збільшує активність деацетилаз гістонів і посилює протизапальну дію КС. Він є скавенджером вільних радикалів і має здатність активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму. Отже, кверцетин є одним із найпотужніших сполук для захисту організму від активних форм кисню [28].

Кверцетин продемонстрував ефективність проти широкого спектра вірусів, зокрема щодо зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини й інших ретровірусів, вірусів герпесу 1 типу, поліомієліту 1 типу, парагрипу 3 типу, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу гепатиту С, SARS-CoV-2 [24, 40], а також вірусу Зіка [49] й ентеровірусу-71 [51].

Ефективність кверцетину при АР за даними доказової медицини



У клінічному дослідженні продемонстровано, що прийом кверцетину в дозі 100-200 мг за 4 тижні до початку сезону цвітіння й далі протягом 8 тижнів забезпечив істотне зменшення виразності очних симптомів алергічного ринокон'юнктивіту у відповідній категорії пацієнтів порівняно з групою плацебо [21].

Рандомізоване паралельне групове контрольоване дослідження II фази для оцінки ефективності та безпеки нутрицевтика з кверцетином у профілактиці загострення АР у дітей після закінчення фармакологічного лікування продемонструвало, що тривалий прийом кверцетину безпечний і здатний значною мірою (вдвічі) зменшити ризик загострень АР, їхню тривалість і знизити використання препаратів контролю [30].

Інше клінічне дослідження продемонструвало ефективність інноваційної харчової добавки, що містить кверцетин, *Perilla frutescens* і вітамін D₃, яка полягала в зменшенні на 70% виразності назальних та/або очних симптомів сезонного АР і в скороченні на 73% частоти прийому протиалергічних препаратів. При цьому побічних ефектів терапії не зафіксовано [7].



Роль кверцетину в лікуванні пацієнтів із БА

У роботі S. Shaheen і співавт. [37] продемонстровано, що споживання чаю, червоного вина, фруктів та овочів, які містять кверцетин, зокрема цибулі, має профілактичний ефект у розвитку БА. Захисний вплив споживання кверцетину при астмі було продемонстровано Р. Knekt і співавт. у дослідженні «випадок – контроль» у фінській популяції

[26], у якому вища частота прийому кверцетину була пов'язана з нижчою захворюваністю на астму. У Нідерландах S. Willers і співавт. [48] з'ясували, що споживання яблук, багатих на кверцетин, упродовж вагітності може запобігати розвитку БА й іншої алергопатології в дітей.

Кверцетин за механізмом дії впливає на багато ланок патогенезу БА (рис. 1). Як уже вказувалося, він стабілізує мембрани тучних клітин, зменшує вивільнення гістаміну, численних цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8), інгібує 5-ліпоксигеназу, чим запобігає синтезу лейкотрієнів, блокує продукцію IgE, знижує залучення в запальний процес еозинофілів і базофілів. Окрім того, кверцетин зменшує утворення слизу в бронхах, має певну антифібротичну активність завдяки зменшенню відкладання колагену, знижує гіперреактивність бронхів, розслаблює гладку мускулатуру дихальних шляхів і потенціює бронходилатацію на тлі застосування β -агоністів завдяки подвійному пригніченню фосфодієстерази PDE4 та фосфоліпази PLC β [43, 47], що може бути використано пацієнтами в комплексі з β_2 -агоністами короткої дії й ІКС у період загострень БА, а також для їх профілактики [43].



На базі Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України було проведено дослідження з використанням кверцетину у хворих на аспіринову БА (аспірин-індуковане респіраторне захворювання). Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша – 20 осіб, які отримували базисну терапію з додаванням кверцетину в гранулах у дозі 2,0 г на добу впродовж 14 днів; 2-га – 20 пацієнтів, які отримували стандартне традиційне лікування; 3-тя – 20 практично здорових осіб. До початку лікування в пацієнтів із БА спостерігали лабораторні ознаки порушення функції імунної системи, а саме: клітинний імунодефіцит (зменшення числа Т-лімфоцитів), зміни їхнього субпопуляційного складу, пригнічення функціональних властивостей Т-клітин. Після лікування зі включенням кверцетину в пацієнтів спостерігався позитивний вплив на показники клітинного імунітету та клінічні прояви захворювання порівняно з групою контролю.

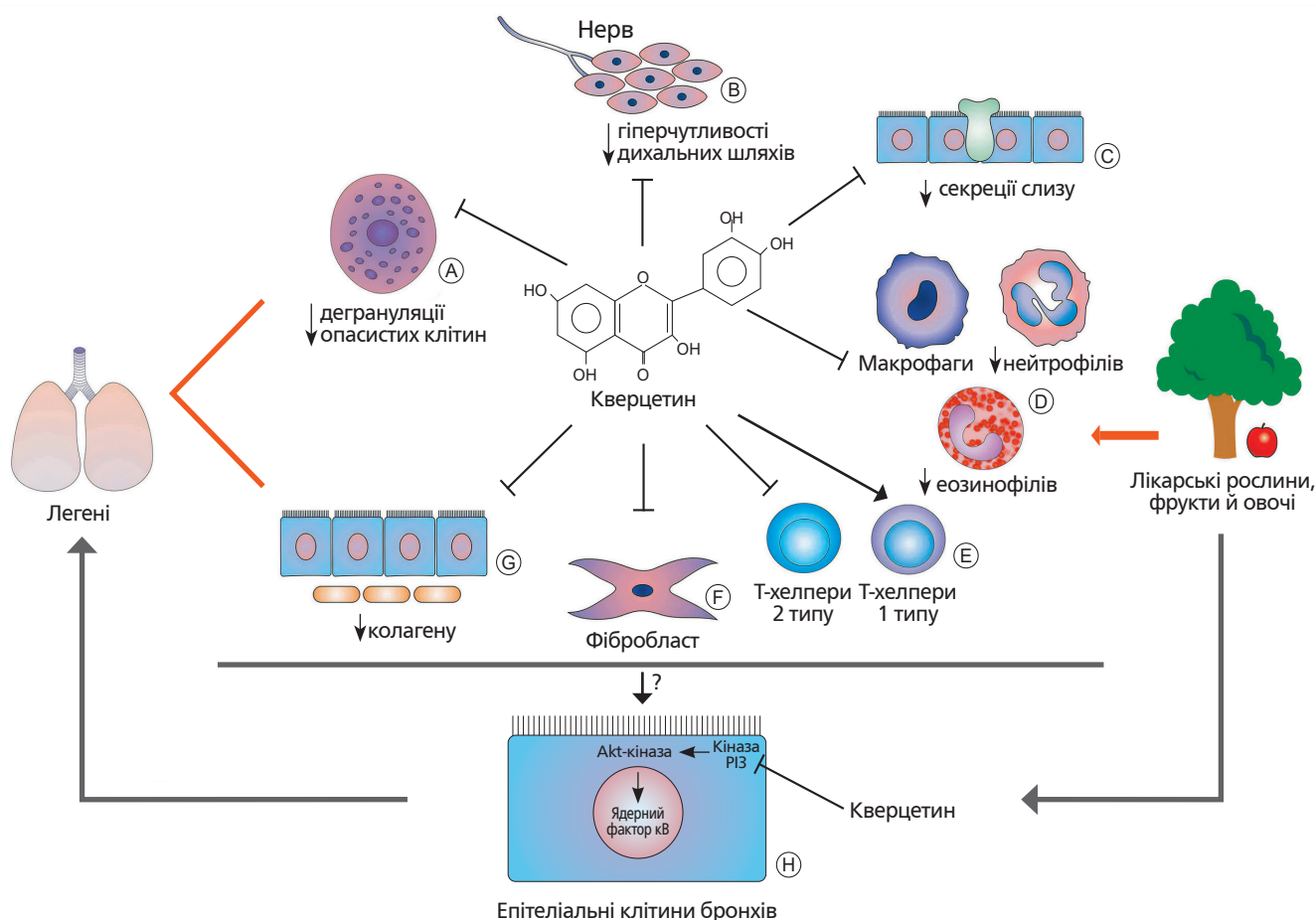


Рис. 1. Можливі позитивні ефекти кверцетину при астмі

Попередні дослідження [17, 43] продемонстрували, що кверцетин пригнічує дегрануляцію тучних клітин (А), зменшує гіперреактивність дихальних шляхів (В), знижує утворення слизу (С), залучення еозинофілів і нейтрофілів (D), модулює вироблення цитокінів Th1/Th2 (E), демонструє антифібротичну активність (F).

Зокрема, в них зменшилася частота нападів задухи, знизилася доза інгаляційних бронхолітиків, покращилися показники функції зовнішнього дихання. Отже, кверцетин у пацієнтів із БА виявив імуномодулювальний і протизапальний ефекти [4, 5].



Потенціал цинку в лікуванні пацієнтів з АР і БА

Тимулін – гормон тимуса, необхідний для диференціювання Т-лімфоцитів і NK-клітин, є цинкозалежним. Процеси регенерації клітин імунної системи також відбуваються за участю цинку, який потрібний для синтезу та стабілізації ДНК [6]. Цинк має потужну протизапальну активність, оскільки пригнічує експресію інтегринів кератиноцитами та модулює вироблення ФНП- α й ІЛ-6, знижує вироблення медіаторів запалення, як-от оксид азоту. Важливу роль цинк також відіграє в антиоксидантній активності. Глутатіонпероксидаза, що бере участь у регуляції перекисного окислення ліпідів, також є цинковмісним ферментом. Цинк утворює активний центр незамінного антиоксидантного ферменту – супероксиддисмутази, входить до складу ферменту, що захищає ДНК клітин від вільних радикалів. Також цинк захищає білкові сульфгідрильні групи від впливу вільних радикалів, зменшує утворення вільних радикалів.

Результати епідеміологічних досліджень продемонстрували, що помітно нижчі рівні цинку відзначаються в сироватці дітей із БА порівняно з контрольною групою [42]. Два інші дослідження за участю дітей з АР та/або БА й дорослих пацієнтів із БА також виявили, що рівень цинку в сироватці крові в них був значно нижче, ніж у осіб контрольної групи [15, 44].

Цинк чинить противірусну дію. Він знижує частоту та поширеність гострих респіраторних вірусних інфекцій і прояви симптомів застуди [36], що дає змогу використовувати його також для зниження вірус-асоційованих загострень БА.

В експериментальному дослідженні показано, що добавки цинку сприяють зниженню рівня еозинофілів і лімфоцитів у бронхоальвеолярному лаважі мишей [29]. Інші автори повідомили про переваги добавок цинку, які пацієнти приймали перед контактом із причинними алергенами, щодо зниження гіперреактивності дихальних шляхів і рівнів IgE в сироватці крові [32]. В іншому дослідженні продемонстровано, що в пацієнтів з АР відзначаються низький рівень цинку й підвищення експресії ІЛ-13 та ІЛ-33, тому цинк може зменшити гіперчутливість тучних клітин [22, 46].

Варто звернути увагу на те, що порушення регуляції гомеостазу цинку зумовлює зміщення балансу Th1/Th2 у бік відповіді Th2, що може призвести до посилення запальної відповіді та відсутності

контролю над симптомами БА. У дослідженні за участю 67 дітей із контрольованою та неконтрольованою БА виявлено вищий середній показник рівня цинку в групі з контрольованою астмою порівняно з неконтрольованою. Автори дійшли висновку, що підтримка адекватного рівня цинку може допомогти досягти кращого контролю астми в педіатричній популяції [35].

У рандомізоване клінічне дослідження, що тривало протягом 2 років, було включено 286 дітей, які отримували ІКС і мали за останній рік ≥ 3 епізоди тяжкого загострення астми. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша ($n=132$) окрім стандартного лікування додатково отримувала цинк (20 мг на день), а 2-га ($n=154$, контрольна) отримувала стандартну базисну терапію. Що 6 місяців в обох групах проводили контроль рівня цинку крові. У процесі дослідження оцінювали кількість тяжких загострень, показники функції зовнішнього дихання, що характеризують бронхообструктивний синдром. У групі дітей, які отримували в комплексі зі стандартним лікуванням цинк, відзначалися значніше зниження частоти загострень астми та покращення всіх параметрів спірометрії [34].

Для оцінки ефективності комбінованої терапії цетиризином разом із прийомом цинку 40 мг на день протягом 2 тижнів порівняно з пацієнтами, які отримували тільки цетиризин, було включено 34 пацієнти з персистивним АР середньої тяжкості. Застосування цинку в обстежених сприяло значнішому зниженню середнього загального бала симптомів (група лікування – $2,65 \pm 2,499$; контрольна група – $5,12 \pm 2,956$ бала; $p=0,012$). Автори дослідження [14] дійшли висновку, що добавки цинку корисні для поліпшення клінічних симптомів і якості життя в пацієнтів із персистивним АР.

Отже, кверцетин і цинк разом формують потужний синергізм двох важливих речовин, зважаючи на спорідненість механізмів їхньої дії, що має суттєве значення в лікуванні пацієнтів з АР і БА.

Кверцетин – найпоширеніший флавоноїд у рослинній їжі, але зазвичай представлений у ній у відносно низьких концентраціях (15-30 мг/кг свіжої маси). Це створює проблему клінічного використання кверцетину, оскільки отримати достатні його концентрації за допомогою харчових і медичних продуктів складно. Через погану розчинність він повільно всмоктується, а після всмоктування швидко метаболізується на неактивні метаболіти. Препарати, які містять у складі звичайну субстанцію кверцетину, мають дуже низьку (до 2% від дози) біодоступність, тому для досягнення ефективної дози варто приймати 2-5 г звичайного кверцетину, що незручно.

На сьогодні на фармацевтичному ринку кверцетином із найбільшим рівнем біодоступності є Кверікс® виробництва фармацевтичної компанії

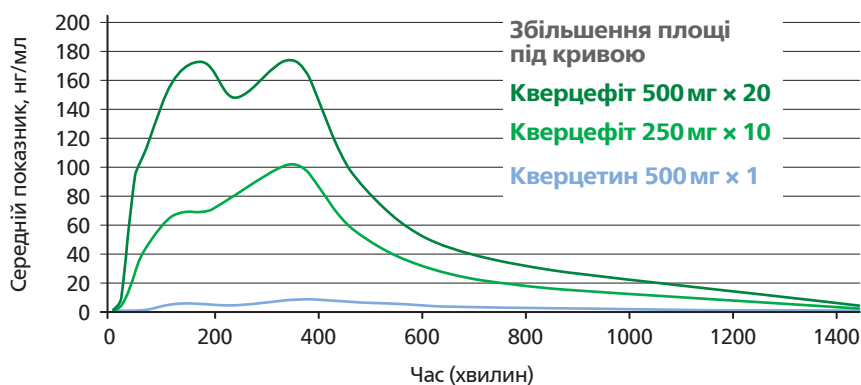


Рис. 2. Біодоступність кверцетину в капсулах Кверікс® порівняно з іншими препаратами кверцетину [33]

«Юніверс Фарм». Одна капсула продукту містить комбінацію Кверцефіт® (Quercetifit®): кверцетин – фосфоліпідний комплекс у фітосомі (Phytosome®) – 250 мг (що еквівалентно 85 мг чистого кверцетину) та цинку бісгліцинат – 25 мг (що еквівалентно 7 мг чистого цинку). Інноваційний кверцетин-фосфоліпідний комплекс, розроблений із системою доставки Phytosome®, а також цинку бісгліцинат у достатній терапевтичній дозі дають змогу значно підвищити біологічну абсорбцію активних речовин, що робить Кверікс® важливою складовою комплексного лікування пацієнтів з АР та/або БА.

На рисунку 2 представлено результати визначення біодоступності кверцетину в продукті Кверікс®, яка у 20 разів перевищила аналогічний показник порівняно з використанням еквівалентної дози звичайного кверцетину [33]. У клінічне дослідження [11], метою якого була оцінка ефективності використання кверцетину у формі Quercetine Phytosome® (Quercetifit™, QFit) упродовж 30 днів у складі стандартного режиму (ІКС або ІКС у комбінації з β-агоністами тривалої дії при БА, інтраназальні КС при АР) лікування пацієнтів із БА й АР, було включено три групи осіб: 1-ша отримувала QFit по 1 таблетці на день; 2-га приймала QFit по 2 таблетки на день; 3-тя (контрольна) група одержувала лише вищеведену стандартну терапію. Додавання до базисної терапії кверцетину у формі Quercetine Phytosome® (Quercetifit™, QFit) підвищило ефективність лікування пацієнтів із БА й АР. Зокрема, пацієнти 1-ї та 2-ї груп рідше відзначали наявність денних (на 50%), нічних (на 70%) симптомів астми та рідше використовували препарати швидкої допомоги для їх усунення (15% випадків проти 28,6% у групі контролю; $p < 0,05$), а також мали кращі показники легеневої функції (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду, форсована життєва ємність легень, пікова швидкість видиху, зменшення варіабельності останньої; $p < 0,05$), нижчі показники оксидативного стресу. При цьому вища доза QFit була ефективнішою для більшості пацієнтів, а профіль безпеки QFit був дуже хорошим для обох доз продукту.

Кверікс® (Quercetine Phytosome® у комбінації з цинком) може додатково призначатись як мембраностабілізуючий засіб уже на першій сходінці терапії пацієнтів з АР і за наявності в них інших алергічних захворювань. Кверікс® у поєднанні з базисними препаратами для лікування АР значно знижує ризик загострень захворювання, зменшує тривалість використання антигістамінних препаратів, імовірність небажаних явищ терапії КС. У разі інтермітивного АР рекомендовано профілактичний прийом продукту Кверікс® по 1 капсулі 1 раз на день за 4 тижні до початку сезону пилкування причинних рослин. Для досягнення контролю над симптомами персистивного АР, зменшення наслідків терапії КС і за наявності коморбідних захворювань у комплексному ступеневому лікуванні пацієнтів рекомендовано приймати Кверікс® по 2 капсули. При лікуванні пацієнтів із БА Кверікс® рекомендовано призначати як додатковий препарат на тлі базисної терапії з ІКС по 1 капсулі 1 раз на день упродовж 4-8 тижнів із наступною оцінкою симптомів астми та коморбідних захворювань. За потреби дозу продукту Кверікс® можна збільшити до 2 капсул на день упродовж 4 тижнів. Таку дозу відразу можна призначати пацієнтам, які отримують системні КС або мають коморбідні стани, що не перебувають під необхідним контролем.

Отже, Кверікс® (Quercetine Phytosome® у комбінації з цинку бісгліцинатом) виявляє потужний синергізм дії та разом із базисною терапією АР і БА може вирішити такі складні питання в пацієнтів, як:

- корекція оксидативного стресу;
- корекція прозапальної активності;
- зменшення негативних наслідків кортикостероїдної терапії;
- контроль над симптомами БА й АР;
- зменшення вірус-асоційованих загострень БА й АР;
- контроль над іншими коморбідними станами.



Література знаходиться за посиланням на QR-код

НЕВІДКЛАДНЕ ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКСІЇ: ОНОВЛЕНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА РЕАНІМАЦІЙНОЇ РАДИ ВЕЛИКОЇ БРИТАНІЇ



Підготувала Ганна Гаврюшенко

Анафілаксія – це серйозна системна реакція гіперчутливості, яка зазвичай має блискавичний розвиток і є смертельно небезпечною. Вона характеризується

швидким розвитком порушень прохідності дихальних шляхів (А), функції дихання (В) та кровообігу (С). Внутрішньом'язове (в/м) уведення адреналіну є найважливішим методом лікування, проте навіть у медичних закладах багато пацієнтів не отримують цього втручання всупереч рекомендаціям. Реанімаційна рада Великої Британії (RCUK) 2021 року опублікувала оновлену настанову з деякими суттєвими змінами щодо розпізнавання, лікування та спостереження за пацієнтами з анафілаксією.

Найпоширенішими тригерами анафілаксії є харчові продукти, медикаменти й укуси отруйних комах і змій. Харчові продукти є найпоширенішим тригером анафілаксії в молоді: діти, підлітки та дорослі віком до 30 років мають найвищі ризики виникнення летальних реакцій аліментарного генезу. На противагу цьому, частота медикаментозної анафілаксії є найвищою в людей похилого віку, що, ймовірно, пов'язано з коморбідними станами (наприклад, серцево-судинними захворюваннями) та поліпрагмазією (в тому числі з комбінацією β-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту). Близько 30% випадків анафілаксії не мають чітко визначеного тригера (ідіопатична, або спонтанна, анафілаксія).

Характеристики різних причин анафілаксії наведено в таблиці 1.

Анафілаксія – це клінічний діагноз, який лежить у спектрі тяжкості алергічних симптомів (рис. 1), і жоден симптом не є повністю специфічним для встановлення діагнозу. Основними характеристиками анафілаксії є:

- раптовий початок і швидке прогресування симптомів;
- проблеми з дихальними шляхами та/або диханням та/або кровообігом;
- зміни шкіри та/або слизової оболонки (гіперемія, кропив'янка, набряк Квінке), але вони можуть бути слабо вираженими чи відсутніми в 10-20% випадків.

ТАБЛИЦЯ 1. Характеристики анафілактичних реакцій та їхніх тригерів

	Харчові продукти	Медикаментозні/ятрогенні тригери	Укуси отруйних змій, комах
Розподіл за віком: анафілаксія (будь-якої тяжкості)	Найчастіше в дітей дошкільного віку, рідше в дорослих і людей похилого віку	Переважає в пацієнтів похилого віку	Будь-який вік
Типовий перебіг	Дихальні порушення	Серцево-судинні порушення (дихальні порушення є менш частими)	Серцево-судинні порушення (дихальні порушення є менш частими)
Початок	Менш швидкий	Швидкий	Швидкий
Астма, атопія в анамнезі	Часто	Нечасто	Нечасто



Рис. 1. Спектр тяжкості анафілактичних реакцій

Ключові рекомендації з настанови RCUK 2021 року «Невідкладна допомога при анафілаксії»
Анафілаксія – це потенційно небезпечна для життя алергічна реакція, що характеризується раптовим початком і швидким прогресуванням порушень прохідності дихальних шляхів, дихання та кровообігу (ABC).
Зміни шкіри та/або слизових оболонок (кропив'янка, гіперемія, ангіоневротичний набряк) є поширеними явищами, проте можуть бути відсутніми в 10-20% випадків анафілаксії.
Правильне положення тіла є важливим у лікуванні анафілаксії: зміна положення з лежачи на спині на вертикальне асоційована з ризиками серцево-судинного колапсу та смерті.
Адреналін в/м є найважливішим методом лікування анафілаксії, його слід вводити якомога раніше. Якщо проблеми з ABC не зникають, другу дозу адреналіну слід увести через 5 хвилин.
Внутрішньовенне (в/в) введення рідин є важливим допоміжним засобом за наявності шоку або недостатньої реакції на першу дозу адреналіну в/м.
Рефрактерна анафілаксія характеризується персистентними порушеннями ABC, незважаючи на введення двох адекватно розрахованих доз адреналіну в/м.
Алгоритм лікування рефрактерної анафілаксії: в/в інфузії адреналіну є основою лікування; потрібно якомога швидше звернутися по невідкладну експертну допомогу для призначення низькодозової в/в інфузії адреналіну. В/в введення адреналіну має проводитися лише досвідченими фахівцями у відповідних умовах.
Антигістамінні препарати можуть бути корисними для лікування шкірних проявів анафілаксії, але не мають використовуватися в терапії порушень ABC чи призводити до затримки введення адреналіну.
Кортикостероїди (наприклад, гідрокортизон) більше не рекомендовані для рутинного лікування анафілаксії; вони можуть використовуватися після проведення першочергових реанімаційних заходів для терапії рефрактерних реакцій, астматичного статусу чи шоку.
Для визначення тривалості спостереження за пацієнтом після лікування анафілаксії рекомендується застосовувати підхід, який ґрунтується на стратифікації ризиків.

Важливість правильного положення тіла пацієнта при лікуванні анафілаксії

Правильне положення тіла має важливе значення при лікуванні анафілаксії (зверніть увагу на зображення праворуч від алгоритму на рис. 2). Зміна положення з лежачи на спині на стоячи пов'язана із серцево-судинним колапсом і смертю під час анафілаксії через зменшення венозного повернення та, як наслідок, зменшення наповнення й перфузії міокарда. Важливо залишатися в горизонтальному положенні (з піднятими нижніми кінцівками чи без), щоб максимізувати венозне повернення. Коли симптоми анафілаксії переважно пов'язані з обструкцією дихальних шляхів або порушеннями дихання, пацієнт може віддати перевагу положенню напівлежачи, знову-таки з піднятими нижніми кінцівками чи без.

Важливість в/м введення адреналіну при початковому лікуванні анафілаксії

Адреналін в/м є препаратом першої лінії лікування анафілаксії (рис. 2). Існують численні дані, які свідчать на користь якомога швидшого застосування адреналіну при анафілаксії; міжнародні настанови сходяться на тому, що адреналін слід вводити, щойно з'являються ознаки анафілаксії. Також відомо, що затримка в введенні адреналіну пов'язана з тяжкими клінічними наслідками та підвищеною смертністю. Усі випадки анафілаксії слід розглядати як такі, що можуть становити загрозу життю. Приблизно в 10% випадків проблеми з ABC зберігаються після введення першої в/м дози адреналіну, проте більшість пацієнтів демонструють клінічну відповідь на другу або третю дозу.

У 5% випадків виникає двофазна анафілаксія, за якої симптоми порушень ABC полегшуються в ході початкової терапії, але знову з'являються через кілька годин без подальшого впливу алергену. Близько 50% двофазних реакцій виникають у період до 12 годин після появи початкових симптомів. Пізнє введення адреналіну (>30-60 хвилин

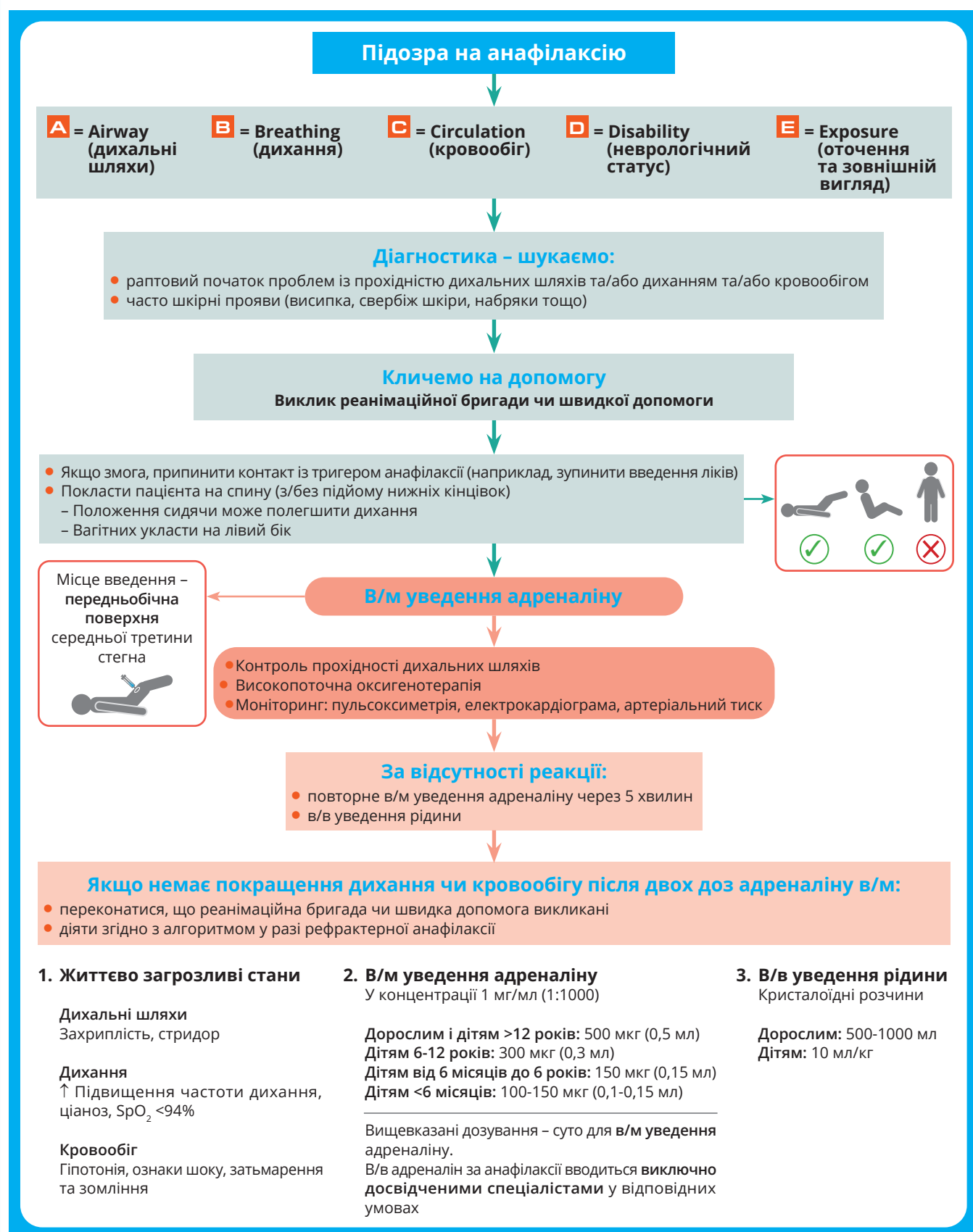


Рис. 2. Початкове лікування анафілаксії

від початку реакції) пов'язане з вищою частотою двофазної анафілаксії. Іншими чинниками ризику виникнення двофазної реакції є тяжкість

початкової реакції, застосування більш ніж однієї дози адреналіну, а також наявність двофазних реакцій в анамнезі.

Антигістамінні препарати розглядаються як засоби третьої лінії та не мають використовуватися для терапії порушень АВС

Роль антигістамінних препаратів за анафілаксії є предметом дискусій, але в усіх клінічних настановах існує консенсус щодо того, що вони не є препаратами першої лінії лікування. Незважаючи на це, антигістамінні препарати призначаються для лікування анафілаксії частіше за адреналін. Застосування антигістамінних препаратів асоційоване з виникненням двофазних реакцій, імовірно, через відкладене введення адреналіну.

Хоча антигістамінні препарати не рекомендуються для початкового лікування анафілаксії, їх можна використовувати для лікування шкірних симптомів анафілаксії (як-от кропив'янка чи ангіоневротичний набряк) після успішної корекції порушень АВС. Перевагу слід віддавати неседативним антигістамінним препаратам, як-от цетиризин, оскільки антигістамінні препарати першого покоління, крім седативного ефекту, в разі швидкого болюсного в/в введення можуть спричинити гіпотензію.

Кортикостероїди (наприклад, гідрокортизон) більше не рекомендуються для рутинного невідкладного лікування анафілаксії

Оновлена настанова RCUK не рекомендує рутинного використання кортикостероїдів для лікування анафілаксії. Застосування цих препаратів пов'язане зі збільшенням частоти госпіталізації, скерування до відділення інтенсивної терапії та загалом із тяжкими клінічними наслідками.

Кортикостероїди призначаються для лікування анафілаксії частіше за адреналін і можуть відволікати від раннього застосування адреналіну. Кокранівський систематичний огляд 2012 року дійшов висновку про відсутність доказової бази щодо використання кортикостероїдів за анафілаксії, а подальші дослідження підтвердили відсутність доказів того, що ці препарати зменшують тяжкість анафілактичної реакції або запобігають розвитку двофазних реакцій.

Важливо зазначити, що існують окремі сценарії, як-от анафілаксія на тлі погано контрольованої астми чи рефрактерна анафілаксія, в яких використання кортикостероїдів може бути виправданим. У будь-якому разі застосування цих препаратів не має відкладати або замінювати введення адреналіну.

Лікування рефрактерної анафілаксії

У настанові RCUK 2021 року представлено алгоритм лікування рефрактерної анафілаксії (рис. 3).

За рефрактерної анафілаксії зберігаються стійкі респіраторні або серцево-судинні симптоми, що потребують безперервного лікування, незважаючи на дві адекватні в/м дози адреналіну. Приблизно 3,4% анафілактичних реакцій демонструють субоптимальну відповідь на дві дози адреналіну, хоча переважна більшість випадків анафілаксії відповідають на три дози адреналіну. Раннє розпізнавання та терміновий початок реанімаційних заходів є критично важливими в лікуванні рефрактерної анафілаксії.

Рекомендації щодо тривалості спостереження за пацієнтами з анафілаксією

Настанова RCUK рекомендує підхід до тривалості спостереження за пацієнтами після анафілактичних реакцій, що ґрунтується на стратифікації ризиків (табл. 2).

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) усі пацієнти перед випискою мають бути оглянуті старшим лікарем і виписані з рекомендаціями щодо симптомів анафілаксії та дій у разі її виникнення, а також із письмовим планом невідкладної допомоги або планом дій. Усіх пацієнтів, госпіталізованих з анафілаксією, надалі варто скеровувати до спеціалізованого алергологічного закладу для з'ясування причини анафілактичної реакції та підготовки до лікування майбутніх епізодів.

Висновки

Оновлена клінічна настанова RCUK наголошує на важливості правильного положення тіла пацієнта в лікуванні анафілаксії та необхідності уникати втручань, які можуть затримати адекватне й відповідне введення адреналіну. Антигістамінні препарати можна використовувати як третю лінію лікування для зменшення шкірних проявів, але тільки після успішної корекції симптомів АВС. Кортикостероїди не є корисними при анафілаксії, а нові дані свідчать про те, що вони можуть погіршувати клінічні наслідки за рутинного застосування, тому їх використання обмежується випадками анафілаксії на тлі погано контрольованої астми та рефрактерної анафілаксії. Подано новий алгоритм лікування рефрактерної анафілаксії, а також докладніші рекомендації щодо спостереження за пацієнтами після лікування анафілаксії, що враховують чинники ризику й обставини, за яких можуть виникати відстрочені або рецидивні симптоми.

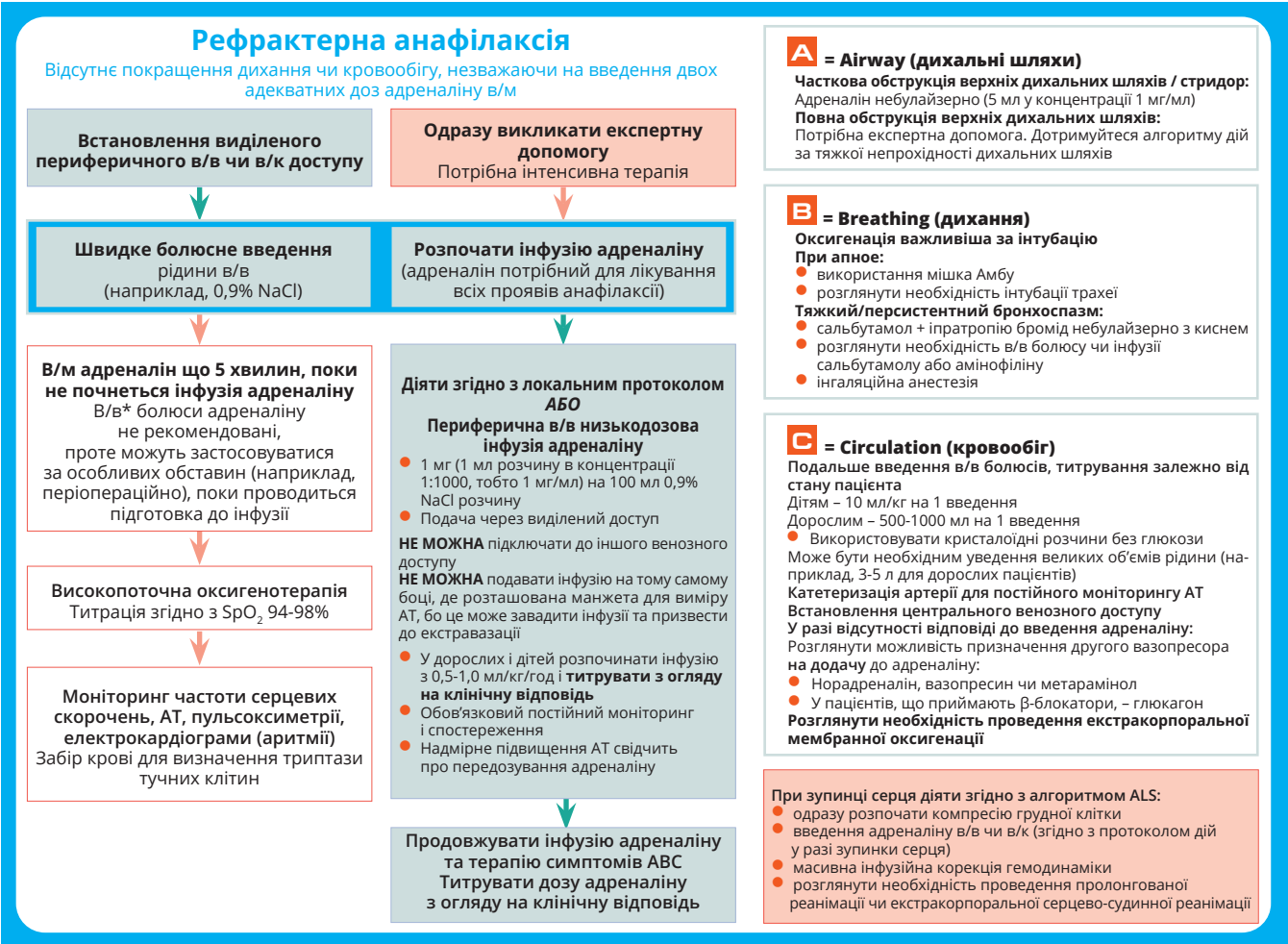


Рис. 3. Лікування рефрактерної анафілаксії

Примітки: ALS – розширена підтримка життя; АТ – артеріальний тиск; в/к – внутрішньокістково; SpO₂ – сатурація кисню.
* В/в адреналін за анафілаксії вводиться виключно досвідченими спеціалістами у відповідних умовах.

ТАБЛИЦЯ 2. Тривалість спостереження за пацієнтом після епізоду анафілаксії

Розглянути можливість прискореної виписки (після 2 годин спостереження від моменту розрішення анафілаксії), якщо вірно все з наведеного нижче:	Рекомендовано спостереження протягом щонайменше 6 годин після зникнення симптомів, якщо:	Спостереження протягом щонайменше 12 годин після зникнення симптомів, якщо є одна з таких ознак:
Хороша відповідь (протягом 10-15 хвилин) на одноразову дозу адреналіну, введену протягом 30 хвилин від початку реакції + Повне зникнення симптомів + Пацієнт уже має невикористаний адреналіновий автоінжектор і пройшов навчання з його використання + Після виписки пацієнт перебуває під належним наглядом	Для лікування анафілаксії знадобилися дві дози адреналіну в/м* або Двофазна реакція в анамнезі	Тяжка анафілактична реакція, що потребувала >2 доз адреналіну або У пацієнта тяжка астма чи анафілактична реакція, що спричинила тяжкі дихальні порушення або Можливе продовження абсорбції алергену, наприклад ліків з уповільненим вивільненням або Пацієнт звернувся пізно вночі чи нездатний відреагувати на погіршення свого стану або Пацієнт проживає в місці з утрудненим доступом до невідкладної допомоги

Примітка: * деяких пацієнтів можна виписати через 2 години, зокрема після проведення проби з алергеном в спеціалізованому алергологічному закладі.

Література

Whyte A.F., Soar J., et al. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. Clin. Med. (Lond.). 2022 Jul; 22 (4): 332-339. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0073>.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗАГАЛОМ І В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Алергічні захворювання (АЗ) – це хронічні системні хвороби, спричинені розладами роботи імунної системи. Найпоширенішими АЗ є алергічний риніт (АР), алергічна астма, atopічний дерматит (АД), медикаментозна та харчова алергії. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить АЗ до топ-3 хвороб, контролю яких слід досягти у XXI ст. (Wang J. et al., 2023). Поширеність АЗ є дуже високою: лише на АД у світі страждають 171,17 млн осіб (Dong W.L. et al., 2021), а хоча б один випадок АД у житті переносить кожна п'ята людина (Weidinger S. et al., 2018). Загалом на одне чи більше АЗ страждає 8-10% населення світу (Loh W., Tang M.L., 2018). Слід зауважити, що АЗ є хворобами цивілізації, які частіше уражають мешканців міст, аніж сільської місцевості (Mazur M. et al., 2022). Враховуючи сучасну тенденцію до урбанізації, можна припустити подальше наростання поширеності АЗ.

У педіатрії спостерігається чіткий тренд до зростання кількості АЗ. Згідно з даними М. Mazur і співавт. (2022) алергічні симптоми відзначаються в 40% школярів Кракова, причому 45% із них не отримують жодного лікування. Аналіз великої бази даних (>2 млн пацієнтів) виявив,

що найпоширенішими АЗ у дітей є ураження шкіри (38,9%), астма (34,8%) й АР (22,9% Алергічний кон'юнктивіт трапляється приблизно вдвічі рідше (3,3%). Усі АЗ частіше уражали хлопців, аніж дівчат. Найпоширенішими АЗ у дітей віком від 1 до 4 років були астма та дерматити, а в дітей віком 4-7 років – АР і алергічний кон'юнктивіт (Qi Y. et al., 2021).

ПАТОГЕНЕЗ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Патогенез АЗ є складним і включає генетичні й епігенетичні чинники, вплив довкілля, мікросередовище й імунну функцію організму людини. АЗ притаманне часте рецидивування, що значно погіршує якість життя пацієнтів і супроводжується вагомим фінансовим тягарем (Wang J. et al., 2023). Симптоми АЗ (шкірні реакції, анафілаксію, риніт тощо) можуть спричиняти хімічні алергени (фарби, креми, парфуми, засоби для догляду за шкірою), харчові (горіхи, арахіс, яйця тощо) й аероалергени (кліщі домашнього пилу, спори, пилок) (Aldakheel F., 2021).

АЗ небезпечні не лише самі по собі, а й як складові так званого atopічного маршу – природної послідовності АЗ, які виникають у різних вікових групах. Зазвичай першим виникає АД, згодом – харчова алергія, ще пізніше – алергічна астма й АР (рис. 1) (Tsuge M. et al., 2021).

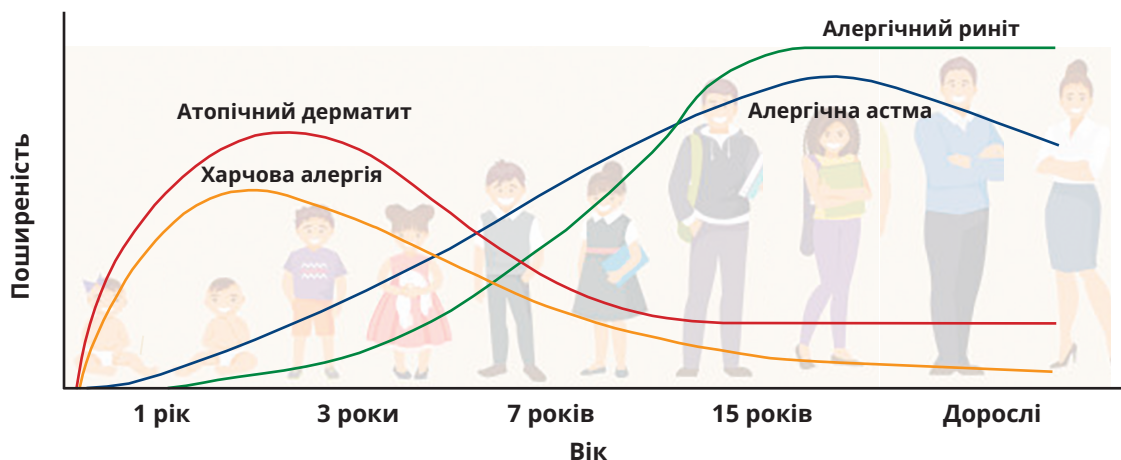


Рис. 1. Атопічний марш

МІСЦЕ ГІСТАМІНОБЛОКАТОРІВ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Провідним медіатором АЗ виступає гістамін – відомий біогенний амін, який виробляється низкою різних клітин організму, передусім опасистими клітинами, базофілами, ентерохромафіноподібними клітинами слизової оболонки шлунка та гістамінергічними нейронами. Гістамін опосередковує імунну й алергічну відповідь, запалення, а також секрецію соляної кислоти в шлунку, проліферацію клітин і загоєння ран, реалізуючи свої ефекти через 4 типи рецепторів. Наразі H_1 -гістаміноблокатори (H_1 ГБ) відіграють домінуючу роль у лікуванні АЗ. H_1 ГБ є найефективнішими при гострих проявах алергічної реакції, риніті, кропив'янці та кон'юнктивіті (Tatarkiewicz J. et al., 2019).

H_1 ГБ поділяють на I та II покоління. До I покоління належать алімемазин, дифенгідрамін, клемастин, диметинден, прометазин, хлорфенірамін, гідроксизин, до II – кетотифен, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, ебастин, фексофенадин, рупатадин, біластин (Parisi G.F. et al., 2020).

Гістаміноблокатори I покоління: більше недоліків, аніж переваг

Препарати I покоління є ліпофільними й легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, зв'язуючись із центральними рецепторами. Блокада H_1 -рецепторів центральної нервової системи зумовлює седатію, сонливість, утомлюваність, підвищення апетиту, порушення циркадних ритмів сну, пригнічення когнітивних функцій (порушення пам'яті та процесів навчання) й може спричиняти агресивну поведінку та судомні напади. H_1 ГБ I покоління також мають потенційну здатність спричиняти анти- α -адренергічні, антисеротонінергічні й антимускарінергічні побічні ефекти, в тому числі сухість у роті, світлобоязнь, мідріаз, тахікардію, закрепи, затримку сечі, збудження, сплутаність свідомості (Mandola A. et al., 2019). Седативний ефект H_1 ГБ I покоління настільки потужний, що асоціюється з підвищенням травматизації на робочому місці, причому це підвищення є виразнішим, аніж після вживання заспокійливих снодійних або наркотичних засобів (Gilmore T.M. et al., 1996).

Перелічені недоліки H_1 ГБ I покоління стали причиною суворого консенсусу проти їх використання в клінічній практиці, особливо в дітей, що знайшло відображення в останніх міжнародних настановах із лікування АЗ, як-от у рекомендаціях із лікування кропив'янки EAACI/GA₂LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (2021). Ці рекомендації вказують, що терапія

кропив'янки передбачає щоденне застосування H_1 ГБ II покоління, оскільки препаратам I покоління притаманні виразні антихолінергічний і седативний ефекти, взаємодія з іншими ліками (аналгетиками, снодійними та седативними засобами, антидепресантами) й негативний вплив на сон (фазу зі швидким рухом очей), здатність до навчання та працездатність. Неприятливі ефекти H_1 ГБ особливо виражені при мультизадачній роботі та складній сенсомоторній діяльності, наприклад керуванні автомобілем. Повідомлено також про летальні наслідки при передозуванні H_1 ГБ I покоління.

Ще одним вагомим недоліком H_1 ГБ I покоління є коротка тривалість дії: до 6 годин (Farzam K. et al., 2023), що пояснюється коротким періодом напіврозпаду активної речовини та зумовлює потребу в частішому прийомі цих препаратів (Li L. et al., 2022), а це може мати негативний вплив на прихильність до лікування.

Позиційний документ Глобальної європейської мережі з питань астми й алергії (GA₂LEN, 2010) чітко вказує, що H_1 ГБ I покоління більше не мають використовуватися при алергії й у дорослих, й особливо в дітей. Цю позицію розділяють і спільні рекомендації BOO3 та ініціативи ARIA (Алергічний риніт і його вплив на астму, 2008).

Гістаміноблокатори II покоління: більша тривалість дії та відсутність седативного впливу

H_1 ГБ II покоління є гідрофільними, майже не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і селективно зв'язуються виключно з периферичними рецепторами, що різко зменшує кількість побічних ефектів (Wise S.K. et al., 2023; Schaefer T.S. et al., 2023). Нові покоління антигістамінних засобів мають вищу селективність до H_1 -рецепторів і, відповідно, їм притаманна менша кількість або повна відсутність холінергічних, адренергічних чи серотонінергічних побічних ефектів (Church M., 2011; Simons F., Akdis A., 2013).

Тривалість дії H_1 ГБ II покоління становить 12-24 години та перевищує показники препаратів I покоління у 2-4 рази (Farzam K. et al., 2023). Це робить застосування нових H_1 ГБ зручнішим для пацієнта й, відповідно, покращує комплаєнс, а разом із тим і результати лікування.

Зазначені особливості H_1 ГБ II покоління сприяли тому, що при низці АЗ, як-от кропив'янка, вони фактично вважаються препаратами лікування I лінії (EAACI/GA₂LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, 2021). Проте серед препаратів II покоління також існують помітні відмінності, які стосуються передусім особливостей їхньої фармакокінетики: швидкості дії, уявного об'єму розподілу та пов'язаної з ним

присутності препарату біля H_1 -гістамінових рецепторів, селективності щодо гістамінових рецепторів тощо.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ: ШВИДКЕ ВСМОКТУВАННЯ, ВИСОКА БІОДОСТУПНІСТЬ, НИЗЬКИЙ РИЗИК МІЖЛІКАРСЬКИХ ВЗАЄМОДІЙ

За переліченими вище критеріями позитивно виділяються такі H_1 ГБ, як цетиризин і левоцетиризин. Варто зазначити, що фактично вони є препаратами-«близнюками», оскільки левоцетиризин являє собою активний R-енантіомер рацемічної суміші цетиризину, тому їхні фармакокінетичні показники майже не відрізняються. Наприклад, об'єм розподілу цетиризину становить 0,5 л/кг, левоцетиризину – 0,4 л/кг. Таке невелике значення цього показника є свідченням, що обидва препарати майже не потрапляють усередину клітин, залишаючись саме там, де присутні рецептори до гістаміну, а саме – зовні клітинних мембран. Для порівняння: в біластину цей показник дорівнює 1,29 л/кг, фексофенадину – 11 л/кг, дезлоратадину – 49 л/кг, лоратадину – 119 л/кг (Карева Е.Н., 2016, Sadaba B., 2015).

Селективність щодо гістамінових рецепторів є важливим чинником, що впливає на ймовірність і ступінь виразності небажаних побічних реакцій, притаманних тому чи іншому H_1 ГБ II покоління. За цим показником цетиризин і левоцетиризин є найселективнішими: співвідношення ступеня їх зв'язування з гістаміновими рецепторами H_1 і мускариновими рецепторами M_1 перевищує 25 000, тоді як у дезлоратадину воно становить лише 50, у лоратадину – 100 (Gillard M., 2003).

Початок дії в левоцетиризині відзначається на 12-й хвилині після прийому, а в цетиризині – на 20-й хвилині. Використовуючи інші H_1 ГБ II покоління, пацієнти мають довше чекати на полегшення симптомів алергії: в лоратадину та дезлоратадину воно відзначається через 30 хвилин, а в фексофенадину – лише через 60 хвилин після прийому (Карева Е.Н., 2016).

У дітей левоцетиризин швидко всмоктується та досягає максимальної концентрації в плазмі крові через 1,2 години. Період напіврозпаду препарату становить близько 5,7 години, а метаболізм його є мінімальним. Така фармакокінетика забезпечує левоцетиризину низький потенціал міжлікарських взаємодій. Доказова база свідчить, що левоцетиризин є безпечним для дітей і добре ними переноситься. У Європі застосування цього препарату схвалено

для дітей віком ≥ 2 роки (De Benedictis F.M. et al., 2008; Singh-Franco D. et al., 2009; Pampura A.N. et al., 2011).

Варто зазначити, що цетиризин і левоцетиризин не підлягають метаболізму в печінці та практично незмінними виводяться із сечею. На відміну від них більшість нових H_1 ГБ активно метаболізуються системою цитохрому P450, тому такі препарати, як кетоконазол, еритроміцин і азитроміцин, можуть спричиняти накопичення антигістамінних засобів, збільшуючи ризик розвитку побічних ефектів (Zhang M.Q., 1997; Holgate S. et al., 2003).

Розрахунки тривалості зв'язку левоцетиризину з H_1 -рецепторами свідчать, що цей препарат швидко надходить до місця дії та довго там утримується. Левоцетиризину притаманна також відсутність несприятливого впливу на когнітивні та психомоторні функції (рис. 2; Walsh G.M. et al., 2008). Порівняння седативного потенціалу різних антигістамінних препаратів виявило, що левоцетиризину властива найменша виразність седативного ефекту порівняно з H_1 ГБ I покоління та фексофенадином і дезлоратадином (McDonald K. et al., 2008). Дослідження *in vitro* й *in vivo* демонструють, що левоцетиризину притаманна також і протизапальна дія (Walsh G., 2009).



Рис. 2. Переваги левоцетиризину
(Srivastav S.K. et al., 2023)

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ І МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЯХ

Відповідно до Міжнародного консенсусу з АР (ICAR, 2023) левоцетиризин може застосовуватися в лікуванні дітей від 6 місяців. У подвійному сліпо-му рандомізованому плацебо-контрольованому

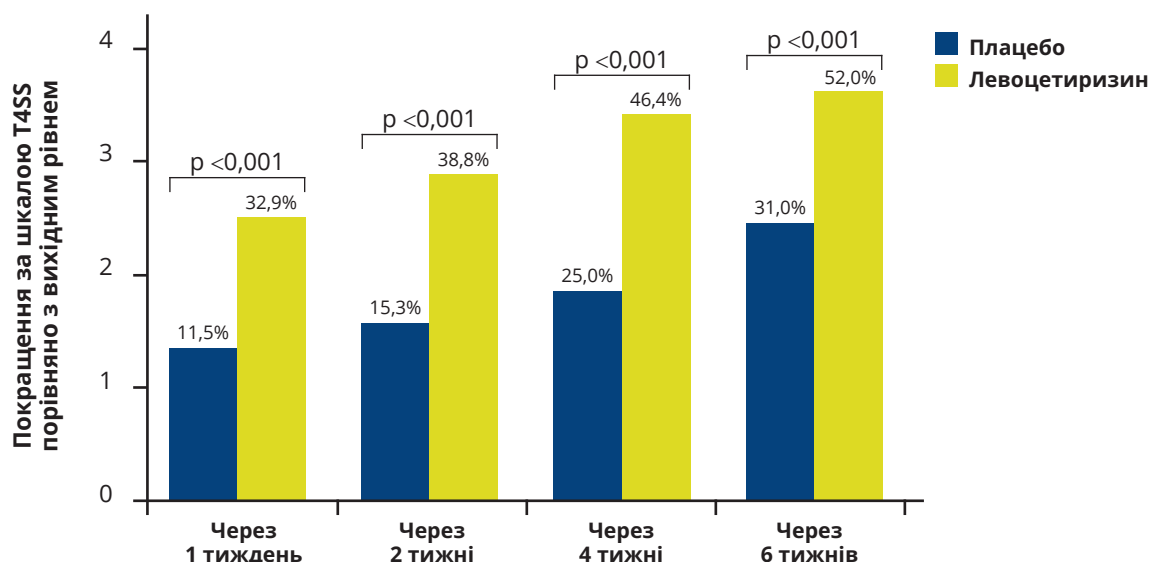


Рис. 3. Покращення за шкалою T4SS після застосування левоцетиризину

дослідженні J. de Blic і співавт. (2005) узяли участь 177 осіб із задокументованим сезонним АР, яким призначали 5 мг левоцетиризину або плацебо 1 раз на добу. Симптоми оцінювали в балах за шкалою чотирьох основних симптомів (T4SS; чхання, нежить, свербіж носа й очей). Уже через 2 тижні лікування левоцетиризин продемонстрував у 1,29 раза кращий показник за шкалою T4SS, ніж плацебо, а відносно покращення на тлі прийому левоцетиризину перевищувало аналогічний параметр для плацебо майже вдвічі (на 94,1%; рис. 3).

Застосування левоцетиризину також покращувало якість життя дітей з АР. Кількість побічних ефектів достовірно не відрізнялася; жодна дитина групи левоцетиризину не покинула лікування у зв'язку з небажаною реакцією.

Подібне дослідження було проведено і для дітей із цілорічним АР віком 6-12 років (n=306). Через 2 та через 4 тижні лікування в групі левоцетиризину фіксувалося зменшення показника T4SS порівняно з вихідним рівнем, яке мало достовірну перевагу над плацебо. Профіль безпеки досліджуваного препарату не відрізнявся від такого плацебо (Potter P.C. et al., 2005).

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ранньої профілактики астми в дітей з atopією (Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study) включало 510 дітей з АД віком 12-24 місяці, яких було рандомізовано в групи левоцетиризину (0,125 мг/кг) або плацебо. Препарати приймали 2 рази на добу протягом 18 місяців. За період лікування кропив'янка виникла у 27,5% дітей групи левоцетиризину й у 41,6% дітей групи плацебо (p<0,001). Середня кількість епізодів кропив'янки за цей період становила, відповідно, 0,71±0,11 та 1,71±0,25, а середня тривалість – 4,43±1,57 та 5,36±1,27 дня (обидва p<0,001). На думку авторів,

кропив'янка є важливою складовою atopічного маршу, яка виникає на ранніх етапах життя, а левоцетиризин дає змогу ефективно лікувати кропив'янку та запобігати її розвитку (Simons F.E. et al., 2007).

У разі хронічної кропив'янки в дітей більшість наявних консенсусів категорично не рекомендують застосовувати H₁ГБ I покоління. За цього АЗ перевагу слід віддавати цетиризину, левоцетиризину, лоратадину, дезлоратадину та фексофенадину, які добре вивчені в дітей і мають установлені показники довгострокової безпеки в педіатричній популяції (Godse K. et al., 2018).

Порівняно з дезлоратадином левоцетиризин швидше всмоктується та досягає рівноважної концентрації в плазмі крові, а також меншою мірою метаболізується й має вищу селективність до рецепторів 1 типу. Метааналіз 8 досліджень, які безпосередньо порівнювали левоцетиризин і дезлоратадин, виявив, що левоцетиризин починав діяти швидше й давав більш прогнозований і стабільний ефект (Passalacqua G., Canonica G., 2005).

ВИСНОВКИ

В умовах погіршення стану екології та посилення процесів урбанізації поширеність АЗ залишається стабільно високою. Базисним методом лікування різнопланових АЗ виступають H₁ГБ, причому перевагу потрібно віддавати препаратам II покоління, котрі не проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр і не спричиняють седативного ефекту та сонливості. Серед H₁ГБ увагу привертає левоцетиризин, якому притаманні швидкий початок дії, присутність біля рецепторів до гістаміну, висока біодоступність, тривалий антигістамінний ефект, відсутність несприятливого впливу на когнітивну та психомоторну функції, низький потенціал міжлікарських взаємодій.

ЦЕТРИН®

ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*

З ЦЕТРИН® ВАШІ ПАЦІЄНТИ
ОТРИМУЮТЬ ПОЛЕГШЕННЯ
З САМОГО ПОЧАТКУ ТЕРАПІЇ
СИМПТОМІВ АЛЕРГІЇ³

ДОЗВОЛЕНИЙ
ДІТЯМ З 2-Х
РОКІВ⁶



- **МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ** левоцетиризину поблизу Н1-рецепторів^{1,2}
- **ПРАКТИЧНО ВІДСУТНІЙ** ризик накопичення левоцетиризину в клітинах органів^{1,2}
- **МАЙЖЕ ВІДСУТНІЙ МЕТАБОЛІЗМ** левоцетиризину в печінці, - зменшений ризик деяких лікарських взаємодій⁴
- **ПОЧИНАЄ ДІЯТИ** через 12 хв після прийому³
- **ЕФЕКТИВНІСТЬ** не залежить від прийому їжі⁵

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ДІТЕЙ З 2 РОКІВ

* Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на Н1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль Н1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічна імунологія та алергологія, Г.М. Драник. Київ, 2006. С. 713. 1. Згідно з інструкцією для медичного застосування Цетрин сироп: об'єм розподілу препарату складає 0,4 л/кг. 2. J.-P. Tillement. Препараты Н1-блокаторов с низким объемом распределения. <http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4/20/73/86076599.pdf>, дата звернення: 11.08.2023. Концентрація левоцетиризину зазначена як максимальна, через його низький об'єм розподілу виключно порівняно з антигістамінними препаратами, описаними в публікації. 3. Згідно з інструкцією для медичного застосування Цетрин сироп: У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після приймання одноразової дози, а в 95 % – через 0,5–1 годину. Стіях у сироватці крові досягається через 50 хвилин після одноразового прийому внутрішньо терапевтичної дози та утримується протягом 2 днів. 4. Згідно з інструкцією для медичного застосування Цетрин сироп: Одночасне застосування з антигістаміном, азитроміцином, циметидином, дасетамом, еритроміцином, гліпелідом, кетоназолом або псевдофедринном не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування Цетрин сироп: Вживання їжі не впливає на ступінь всмоктування препарату, але знижує швидкість його абсорбції. 6. Згідно з інструкцією для медичного застосування Цетрин сироп дозволений дітям з 2-річного віку. Цетрин сироп. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦЕТРИН®, сироп. Склад: діюча речовина: levocetirizine dihydrochloride; 5 мл сиропу містять левоцетиризину дигідрохлориду 2,5 мг; Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Спосіб застосування та дози. Препарат призначати дорослим та дітям віком від 2 років. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі. Рекомендовані дози. Дорослі та підлітки віком від 12 років: рекомендована добова доза препарату становить 5 мг (10 мл) 1 раз на добу. Для віком від 2 до 6 років: рекомендована добова доза препарату становить 2,5 мг (5 мл). Вказану дозу застосовувати по 1,25 мг (2,5 мл) 2 рази на добу, для віком від 6 до 12 років: рекомендована добова доза препарату становить 5 мг (10 мл) 1 раз на добу. Побічні реакції. З боку імунної, нервової, дихальної, істотно-м'язової систем: обмінну тракту, шкіри та підшкірних тканин; інші. Відбувається без рецепта. Реклама лікарського засобу, що розміщується в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів і лікарів. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Реддіс Лабораторі» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. CET-30.08.2023-ОТС-6.2

Мометазон для носу — **РІАЛТРІС МОНО** НА БУДЬ-ЯКИЙ РЕЗОН



"Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРІС МОНО". Склад: діюча речовина: мометазону фуроат; 1 доза містить мометазону фуроату моногідрату еквівалентно мометазону фуроату 50 мкг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна та натрію карбоксиметилцелюлоза; гліцерин; кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; полісорбат 80; бензалконію хлорид; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Спрей назальний, дозований, суспензія. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Профілактичне лікування алергічного риніту середнього і тяжкого 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 у пацієнтів 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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мометазону фуроату або до інших компонентів препарату. Нелікована локальна інфекція слизової оболонки носа. Травма носа або нещодавно перенесена операція на носі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: і дітям віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування (по 50 мкг кожне) у кожен ніздрю 1 раз на добу. Якщо послаблення симптомів захворювання не вдається досягти застосуванням препарату у рекомендованій терапевтичній дозі, добову дозу можна збільшити до максимальної: по 4 впорскування у кожен ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Після послаблення симптомів захворювання рекомендується зниження дози. Для дітей віком від 2 до 11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування (50 мкг) у кожен ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 100 мкг). Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожен ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Гострий риносинусит. Дорослим і дітям віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожен ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Назальні поліпи. Для пацієнтів віком від 18 років (у тому числі літнього віку) рекомендована доза становить 2 впорскування (по 50 мкг) у кожен ніздрю 2 рази на добу (загальна добова доза – 400 мкг). Діти. При проведенні плацебо-контрольованих клінічних досліджень у дітей, яким назальний спрей мометазону фуроату застосовували у добовій дозі 100 мкг протягом року, затримки росту не відзначалося. Не досліджувалися безпека та ефективність препарату при лікуванні назальних поліпів у дітей та підлітків (віком до 18 років), симптомів риносинуситу – у дітей віком до 12 років, сезонного або цілорічного алергічного риніту – у дітей віком до 2 років. **Побічні реакції.** Пов'язані з лікуванням препаратом мометазону фуроат побічні реакції, які спостерігалися у клінічних дослідженнях у пацієнтів з алергічним ринітом: Пов'язані з лікуванням препаратом мометазону фуроат побічні реакції у пацієнтів з алергічним ринітом: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння. Часто: Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі. Загальні порушення та порушення у місці введення. Часто: Головний біль. Носові кровотечі припинялися самостійно і були помірними, виникали дещо частіше, ніж при застосуванні плацебо (5 %), але рідше, ніж при застосуванні інших інтраназальних кортикостероїдів, що досліджувалися та застосовувалися як активний контроль (у деяких із них частота виникнення носових кровотеч становила до 15 %). Частота виникнення інших небажаних явищ була порівнюваною з частотою виникнення при застосуванні плацебо. У дітей частота розвитку небажаних явищ була порівнювана з такою при застосуванні плацебо, наприклад, носові кровотечі (6 %), головний біль (3 %), відчуття подразнення у носі (2 %) і чхання (2 %). У пацієнтів із назальними поліпами загальна кількість небажаних явищ порівнювалася з такою при застосуванні плацебо та подібна до кількості, що спостерігалася у пацієнтів з алергічним ринітом. Повідомляли про випадки глаукоми/підвищення внутрішньоочного тиску при застосуванні інтраназальних кортикостероїдів. Повідомляли про нечіткість зору. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Glenmark Pharmaceuticals Ltd. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Блок III, село Кішанпур, Бадді-Налагарх Роуд, телсіп Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія. **Заявник.** Glenmark Cneishanti C.A. / Glenmark Specialty S.A. **Місце знаходження заявника.** Авеню Леопольд-Роберт 37, Ла-Шо-де-Фон 2300, Швейцарія / Avenue Leopold-Robert 37, 2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland. Реєстраційне посвідчення: UA/19108/01/01 Наказ МОЗ №2797 від 16.12.2021 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 16.12.2021 по 16.12.2026