

AllergyPractice

№ 1 (9) / 2025 • ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- Метааналіз ефективності та безпеки алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні респіраторної алергії
- Роль бактерій і вірусів у розвитку астми
- Еозинофільні хвороби: погляд алерголога та клінічного імунолога

ЕРІУС®

ЕРІУС®
НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

ІННОВАЦІЙНИЙ* ПРЕПАРАТ ВІД АЛЕРГІЇ

24
ГОДИНИ

1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ —
ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ
СИМПТОМІВ АЛЕРГІЇ



ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ



НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹

ПИЛ

ШЕРСТЬ

ПІЛОК

ДЛЯ
ДІТЕЙ

ЕРІУС

Дезлоратадин Сироп 0,5 мг/мл
протиалергичний засіб

24 години

свербіж
сльозотеча
почервоніння
очей
набряк
та закладеність
носа
свербіж
випилення
з носа
свербіж
піднебіння
та кашель
свербіж
висипання

з 6
місяців



60 мл

ЕРІУС

дезлоратадин 5 мг
ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ
ЗАСІБ

10 таблеток
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

*Під словом «інноваційний» мається на увазі дезлоратадин – діюча речовина Еріус®, що є активним метаболітом останнього покоління антигістаміних препаратів.
¹. Agrawal, Devendra. (2001). Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert opinion on investigational drugs. 10.1517/13543784.10.3.547.
Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Еріус® таблетки. РПТ. НРUA/5827/01/01 від 15.02.2017, Еріус® сироп. РПТ. НРUA/5827/02/01 від 29.11.2017. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. CH-20250212-35

ЦЕТРИН®



з ЦЕТРИН®

**Ваші пацієнти отримують полегшення
з самого початку терапії симптомів алергії³**

- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Практично відсутній ризик накопичення цетиризину в клітинах органів^{1,2}
- Майже відсутній метаболізм цетиризину в печінці, - зменшений ризик лікарських взаємодій⁴

1. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843). <https://www.karger.com/Article/FullText/351843>, дата звернення: 27.12.2023. 2. J.-P. Tillement. Переваги блокаторів H-1 з низьким обсягом розподілу. [http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20\(73\)/86076599.pdf](http://kiai.com.ua/uploads/files/2014/4%20(73)/86076599.pdf), дата звернення: 27.12.2023. 3. Згідно інструкції для медичного застосування Цетрин, початок дії після разового прийому дози 10 мг цетиризину настає у межах 20 хвилин у 50 % осіб та у межах 1 години — у 95 % осіб. 4. Одночасне застосування з антипірином, псевдофедриним, кетоназолом, еритромицином, азитромицином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 27.12.2023. * Під «дією в центрі алергії» мається на увазі дія препарату на H1-рецептори як на основну патогенетичну ланку алергічного процесу. Роль H1-рецепторів визначається провідною роллю гістаміну в патогенезі більшості симптомів алергії. Клінічні імунологія та алергологія. Г.М. Драник. Київ. 2006. С. 713. Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Форма випуску: таблетки вкриті оболонкою по 10 мг №20 (2x10), №30 (3x10) в блістерах. РС № UA/6789/02/01. Наказ МОЗ України 1570 від 08.12.2017. Строк дії - необмежений. Виробник «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Індія. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Др. Реддіс Лабораторіс» 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-А Тел: +380444923173. Відпускається без рецепта. Реклама лікарського засобу, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів або матеріалах, які розповсюджуються на спеціалізованих заходах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. CEI-29-01-2024-6.2-01C.

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,
професор)

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)
М.І. Деркач (м. Івано-Франківськ)
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)
П.М. Чорнобровий (м. Хмельницький)
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 18.03.2025 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 5 разів на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!



КВІКС®

Колекція назальних спреїв
з водою Атлантичного океану

Сила океану перемагає нежить!



Квікс Алое¹

ІЗОТОНІЧНИЙ (0,9% МІНЕРАЛІВ)
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ
АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ
ТА ЕКСТРАКТОМ АЛОЕ¹

- ✓ М'яко очищує слизову¹
- ✓ Знімає подразнення і полегшує симптоми сухості слизової оболонки носа¹



Квікс²

ГІПЕРТОНІЧНИЙ (2,6% МІНЕРАЛІВ)
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ
АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ²

- ✓ Ефективно усуває закладеність носа²
- ✓ Активно очищує носову порожнину та навколососові пазухи²



Квікс Евкалипт³

ГІПЕРТОНІЧНИЙ (2,6% МІНЕРАЛІВ)
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ З ВОДОЮ
АТЛАНТИЧНОГО ОКЕАНУ
ТА ОЛІЄЮ ЕВКАЛІПТА³

- ✓ Зменшує закладеність носа³
- ✓ Залишає відчуття свіжості у носі³
- ✓ Полегшує сякання³

Інформація про медичні вироби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста в галузі охорони здоров'я під час проведення конференції. 1. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс®. Декларація про відповідність №01/UA від 17.02.2023. 2. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс® алое. Декларація про відповідність №02/UA від 17.02.2023. 3. Інструкція для застосування медичного виробу Квікс® евкалипт. Декларація про відповідність №03/UA від 17.02.2023. * Приблизно 220 доз. Повна інформація про медичні вироби міститься в інструкціях для застосування виробів Квікс, Квікс® алое, Квікс® евкалипт.

Виробник: Фармастер, Виробнича зона де Краффт, 67150 Ерстейн, Франція.

UA-QUI-002-2025_V1_Print

Уповноважений представник в Україні:

Затверджено до друку 18.03.2025

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354 33 88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

У номері:

ALLERGYREVIEW

- 5 Метааналіз ефективності та безпеки алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні респіраторної алергії
- 29 Еозинофільні хвороби: погляд алерголога та клінічного імунолога
- 33 Перехресна алергія та полісенсibiliзація: актуальність проблеми
Практичний досвід: клінічний випадок складної перехресної алергії в 13-річного підлітка
- 49 Тривога та депресія: поширені коморбідні стани при хронічному риносинуситі й алергічному риніті

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Ефективність і безпека переходу на біластин у пацієнтів з рефрактерною хронічною спонтанною кропив'янкою (багатоцентрове відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з паралельними групами H1-SWITCH)
- 54 Антагоністи лейкотрієнових рецепторів як додаткова терапія до антигістамінних препаратів за кропив'янки: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних досліджень

ЛАБІРИНТ ЗНАЬ

- 15 Роль бактерій і вірусів у розвитку астми

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 18 Використання антигістамінних препаратів за дерматологічної патології
- 26 Алергічний контактний дерматит: позиція цетиризину
- 58 Реакції гіперчутливості до інгібіторів протонної помпи: позиційний документ Європейської академії алергії та клінічної імунології

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 22 Медикаментозні провокаційні тести: позиція Європейської академії алергії та клінічної імунології / Європейської мережі медикаментозної алергії (EAACI/ENDA)

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 44 Інноваційне лікування алергічних захворювань: дайджест новітніх міжнародних досліджень рупатадину



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»

МЕТААНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОЇ АЛЕРГІЇ

У наш час вважається, що алергічні захворювання (АЗ) є наслідком порушення імунологічної толерантності до алергенів довкілля, котра регулюється Т-клітинною ланкою імунітету.

Суть алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) полягає в повторному введенні пацієнту доз алергену, що дає змогу виробити специфічну клінічну й імунологічну толерантність. У результаті цього зменшується вираженість симптомів і покращується природний перебіг хвороби.

Хоча протягом тривалого часу цінність АСІТ у лікуванні алергічної бронхіальної астми (БА) була дискусійною, наразі вона однозначно визнана. У всіх пацієнтів з БА потрібно збирати алергологічний анамнез та регулярно проводити алергологічне обстеження для підтвердження необхідності уникнення алергенів і вибору оптимального лікування. Більшість осіб з алергічною БА мають коморбідні стани: atopічний дерматит, харчові алергії, алергічний риніт (АР).

АСІТ є єдиним доказовим способом лікування, здатним формувати толерантність до певних алергенів у осіб з АР. АСІТ порушує базисні процеси розвитку АЗ у цих осіб, забезпечує довготривалий терапевтичний ефект і зупиняє прогресування сенсibilізації та виникнення вторинних захворювань. Натомість єдиним ефектом інших схвалених для лікування інгаляційних АЗ фармакопрепаратів є виключно симптоматична дія. АСІТ є ефективною незалежно від тяжкості АЗ, віку пацієнта й наявних коморбідностей. Важливо також, що цей метод може застосовуватися як монотерапія або як додатковий засіб залежно від стану пацієнта.

Фахівці продовжують вивчати механізм дії АСІТ. Зокрема, підшкірна АСІТ (ПСІТ) посилює синтез імунoglobulinів (Ig) G, так званих блокувальних антитіл,

водночас знижуючи вироблення алергеноспецифічних IgE. Шляхом зниження залучення до патологічного процесу запальних клітин, активації останніх і вивільнення медіаторів алергії (простагландину D₂, еозинофільного катіонного білка, гістаміну) ПСІТ також протидіє алергеноспецифічному запаленню. Усі ці ефекти сприяють розвитку імунологічної толерантності та тривалій перебудові імунної системи, яка триває навіть після припинення лікування.

Механізми дії сублінгвальної АСІТ (СЛІТ), яка спрямована на дендритні клітини слизової оболонки, дотепер вивчені не повністю, проте вважається, що вони відповідають механізмам дії ПСІТ.

Більшість клінічних досліджень, проведених за участю осіб з АР, продемонстрували ефективність АСІТ, а деякі з них – і сприятливий вплив на перебіг коморбідної БА. АСІТ (підшкірна та сублінгвальна) дає змогу зменшити призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), необхідних для контролю астми. У дослідженні, проведеному для підтвердження вищенаведеного, СЛІТ достовірно зменшувала частоту тяжких епізодів астми після скасування ІКС порівняно з плацебо. Проведені пізніше рандомізовані клінічні дослідження та дані реальної клінічної практики забезпечують надійну доказову базу АСІТ у пацієнтів з БА незалежно від тяжкості хвороби,

віку пацієнта чи коморбідних станів. Важливо, що АСІТ можна застосовувати і як монотерапію, і як допоміжний метод лікування залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

АСІТ являє собою єдине етіотропне лікування АЗ, відтоді як Нун і Фрімен у 1911 р. та Лаудермілк у 1914 р. створили алергенотерапію з метою лікування сезонного АР у відповідь на пилок трави, який того часу називали сінною лихоманкою. Поширення АСІТ підтримують дані, що демонструють клінічну ефективність цього методу. Однак, оскільки результати досліджень із цього приводу є гетерогенними, в оцінюванні ефективності АСІТ варто врахувати кілька нюансів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метааналіз являє собою статистичний метод, який узагальнює результати багатьох окремих досліджень і дає змогу обчислити ефективність досліджуваного лікування. Крім того, метааналіз допомагає обчислити та пояснити гетерогенність

даних різних досліджень. Автори цього матеріалу проаналізували різні метааналізи, присвячені ефективності АСІТ, у тому числі ПСІТ і СЛІТ, щоб допомогти лікарям сформувавши об'єктивний погляд на цей метод. Для цього було проведено пошук літератури в базах даних PubMed, Embase, Cochrane та Web of Science від їх заснування до 08.11.2022, після чого автори переглянули знайдені джерела й обрали 25 із них для ретельного аналізу (14 джерел стосувалися СЛІТ, 4 – ПСІТ, 4 – і СЛІТ, і ПСІТ, а 3 – внутрішньолімфатичної імунотерапії [ВЛІТ]). Основні характеристики включених досліджень представлено в таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ

✧ Загальна оцінка симптомів ✧

Узагальнення результатів усіх метааналізів показало, що АСІТ (включно з ПСІТ, СЛІТ і ВЛІТ) має перевагу над іншими видами фармакотерапії в зменшенні загальної оцінки симптомів (рис. 1).

ТАБЛИЦЯ. Характеристики включених досліджень

Автори, рік	Пацієнти	Кількість досліджень та учасників	Вид респіраторної алергії	Вид імунотерапії	Оцінювані результати
Calamita et al., 2006	Дорослі та діти	25 досліджень; 706 учасників	Астма	СЛІТ	②③④
Calderon et al., 2007	Дорослі	21 дослідження; 871 пацієнт	АР	ПСІТ	②④⑥
Chen et al., 2020	Діти	16 досліджень; 736 пацієнтів	АР	СЛІТ	②③
Compalati et al., 2009	Дорослі та діти	12 досліджень; 505 пацієнтів	БА, АР	СЛІТ	②
Dhami et al., 2017	Дорослі та діти	15 досліджень	БА	СЛІТ/ПСІТ	②③⑦
Di Bona et al., 2012	Дорослі та діти	36 досліджень; 5783 пацієнти	АР	СЛІТ/ПСІТ	②
Dranitsaris et al., 2014	Дорослі та діти	20 досліджень	АР	СЛІТ/ПСІТ	③
Feng et al., 2017	Діти	26 досліджень; 2917 пацієнтів	АР	СЛІТ	②
Feng et al., 2014	Дорослі та діти	8 досліджень; 567 пацієнтів	АР	ПСІТ	①②③
Li et al., 2018	Дорослі	7 досліджень; 2723 пацієнти	АР	СЛІТ	①⑤
Liao et al., 2015	Діти	11 досліджень; 454 пацієнти	БА	СЛІТ	①②③⑤⑥
Lu et al., 2015	Дорослі та діти	19 досліджень; 796 пацієнтів	БА	ПСІТ	①②③⑥⑦
Normansell et al., 2015	Дорослі та діти	52 дослідження; 5077 пацієнтів	БА	СЛІТ	②③
Penagos et al., 2006	Діти	10 досліджень; 577 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②
Radulovic et al., 1996	Дорослі та діти	49 досліджень; 2589 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②⑤⑥
Tao et al., 2014	Дорослі та діти	16 досліджень; 794 пацієнти	БА	СЛІТ	①②③⑤⑥⑦
Tie et al., 2021	Дорослі	39 досліджень	АР	СЛІТ/ПСІТ	②④
Wilson et al., 2005	Дорослі та діти	22 дослідження; 979 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②⑤⑥
Penagos et al., 2008	Діти	9 досліджень; 241 пацієнт	БА	СЛІТ	②
Abramson et al., 2010	Дорослі та діти	75 досліджень; 3506 пацієнтів	БА	АСІТ	②⑦
Olaguibel et al., 2005	Діти	7 досліджень; 256 пацієнтів	АР, БА	СЛІТ	
Werner et al., 2021	Дорослі та діти	17 досліджень; 690 пацієнтів	АР	ВЛІТ	④
Zhu et al., 2022	Дорослі	4 дослідження; 134 пацієнти	АР	ПСІТ	③④
Hoang et al., 2021	Дорослі	10 досліджень; 483 пацієнти	АР	ВЛІТ	②④⑤⑥
Aini et al., 2021	Дорослі	11 досліджень; 452 пацієнти	АР	ВЛІТ	①②④

Примітки. ① – оцінювання симптомів; ② – оцінювання застосовуваної фармакотерапії; ③ – оцінювання побічних ефектів; ④ – оцінювання симптомів і фармакотерапії; ⑤ – оцінювання рівнів IgE; ⑥ – оцінювання рівнів IgG₄; ⑦ – оцінювання об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁).

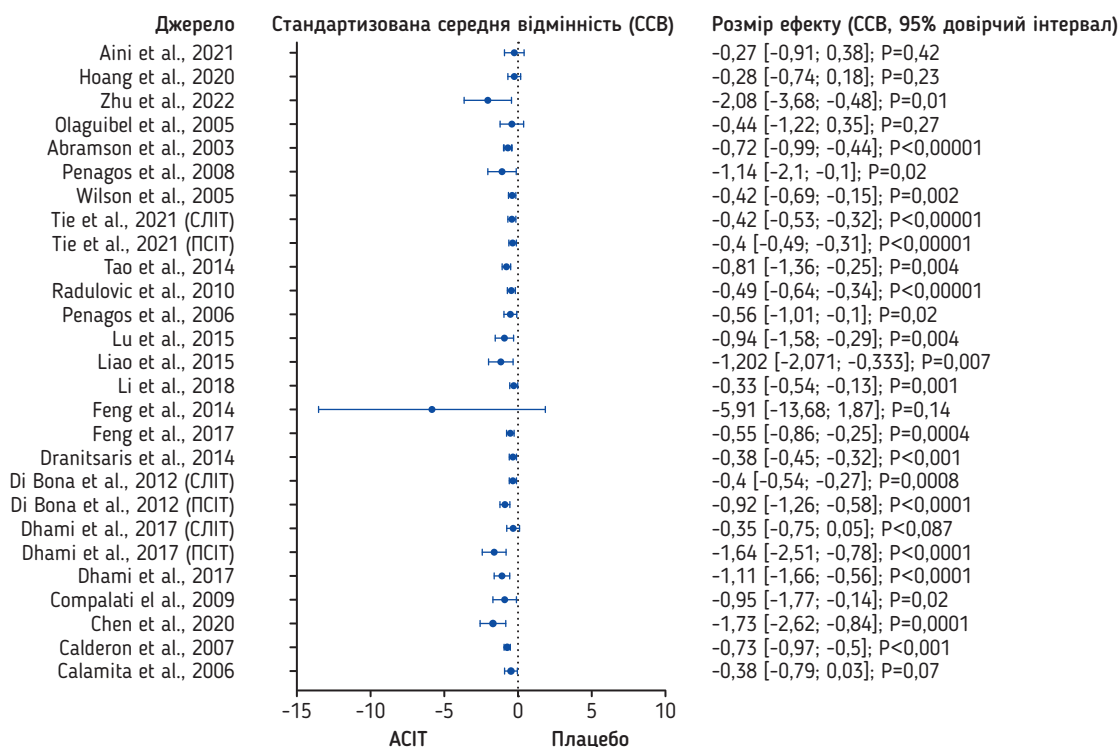


Рис. 1. Ефективність АСІТ у зниженні вираженості симптомів АЗ

✧ Вплив АСІТ на потребу в інших медикаментах ✧

Вплив АСІТ на кількість застосовуваних препаратів було описано у 20 дослідженнях. Доведено, що АСІТ має перевагу над традиційною

фармакотерапією в зниженні кількості необхідних препаратів (рис. 2).

Аналогічний результат було отримано при поєднаному аналізі потреби в інших медикаментах і вираженості симптомів (рис. 3).

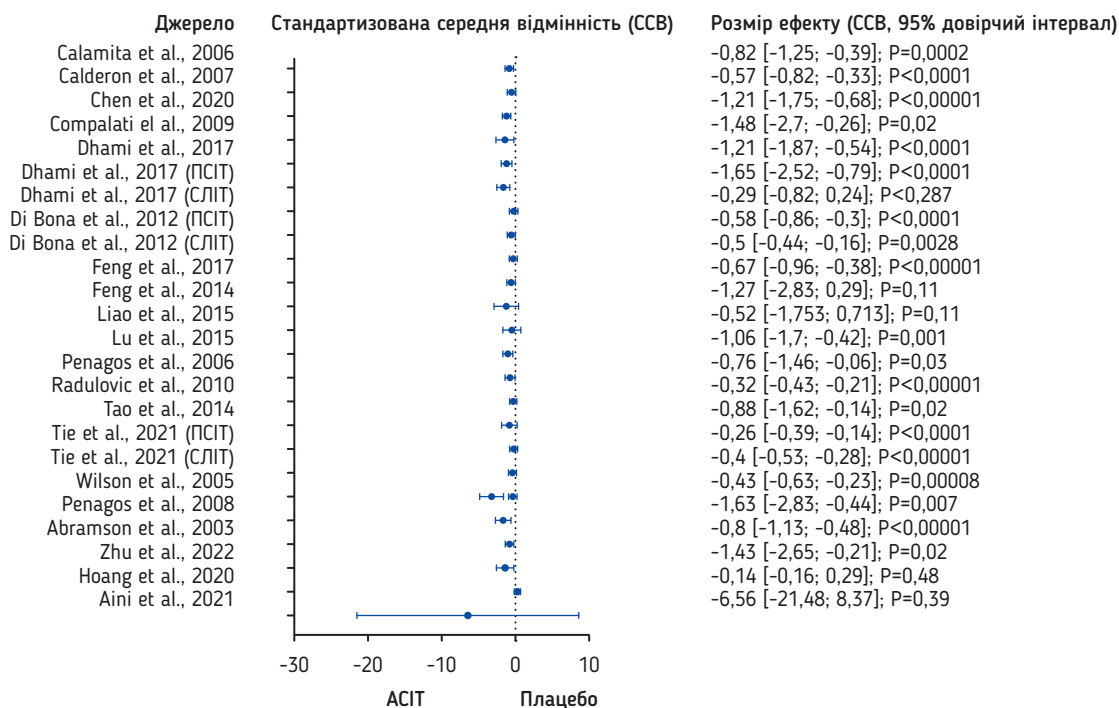


Рис. 2. АСІТ має перевагу над традиційною фармакотерапією в зниженні кількості необхідних препаратів

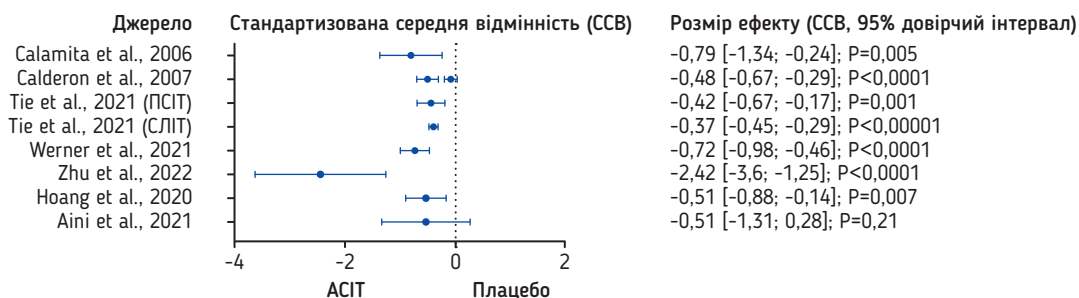


Рис. 3. АСІТ має перевагу над традиційною фармакотерапією в зниженні вираженості симптомів і кількості необхідних препаратів

✂ Побічні ефекти ✂

Частоту побічних ефектів було описано в 11 проаналізованих дослідженнях. Загалом АСІТ частіше спричиняє небажані побічні явища, ніж інші види лікування.

✂ Рівні імуноглобулінів E та G₄ ✂

Щодо підвищення рівня IgE АСІТ має перевагу над іншими видами лікування (рис. 4А). Аналогічна ситуація спостерігається і для сироваткового рівня IgG₄ (рис. 4Б).

✂ Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) ✂

Відповідно до результатів трьох метааналізів АСІТ є ефективнішою за інші види лікування в підвищенні ОФВ₁ (рис. 5).

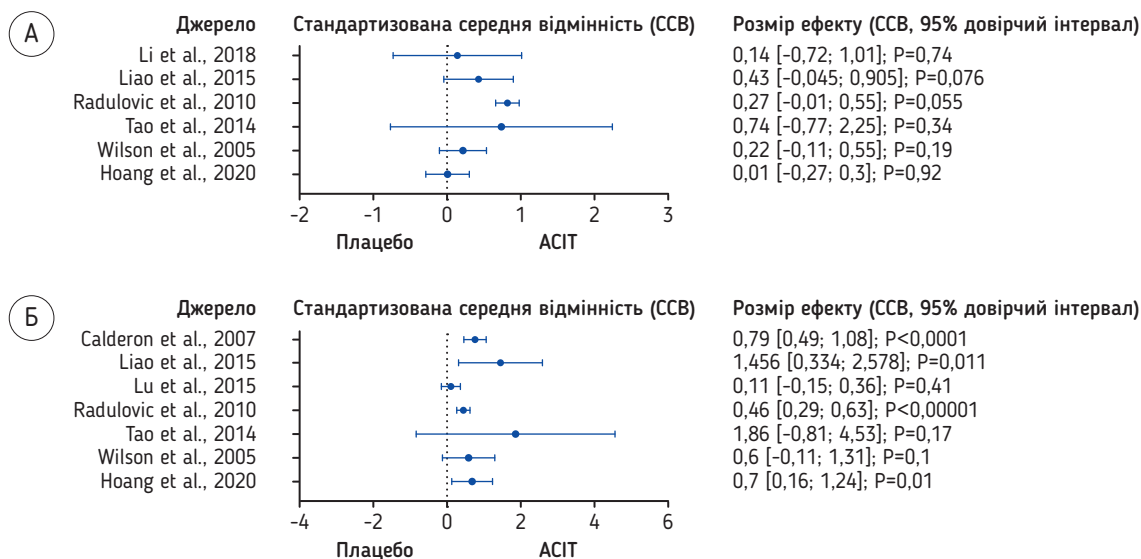


Рис. 4. А – вплив АСІТ на рівні IgE; Б – вплив АСІТ на рівні IgG₄



Рис. 5. Ефективність АСІТ у підвищенні ОФВ₁

ОБГОВОРЕННЯ

Вважається, що верхні та нижні дихальні шляхи функціонують як одна морфологічна одиниця і за умови здоров'я, і за умови патологічного стану. Наявні епідеміологічні, патофізіологічні та клінічні дані підтримують розуміння АР і БА як однієї респіраторної хвороби. І БА, й АР являють собою довготривалі запальні хвороби верхніх і нижніх дихальних шляхів, які можуть мати кілька фенотипів і виникати під впливом повторюваних алергічних або неалергічних процесів. Для кращого контролю БА й АР рекомендовано лікувати обидві ці хвороби одночасно.

Професорка Glenis Scadding (Велика Британія) й інші експерти підтримують застосування АСІТ для пацієнтів, які не відповідають на фармакотерапію та для котрих визначено чутливість до певного алергена. Хворобомодифікувальні властивості АСІТ дають змогу розпочати її застосування відносно рано. АСІТ являє собою профілактичний захід, який протидіє посиленню симптомів і підвищенню чутливості до алергенів, відмінних від тих, які спровокували перший епізод хвороби.

Незважаючи на те що АСІТ було винайдено понад століття тому, цей метод не досяг загальносвітового визнання, поки його ефективність у лікуванні БА й алергічного ринокон'юнктивіту не було підтверджено в подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, а його механізм не було добре вивчено. Найбільші переваги від АСІТ отримують пацієнти з тяжкими АЗ верхніх дихальних шляхів і хворобами нижніх дихальних шляхів від незначної до помірної тяжкості, в яких не вдається досягти належного контролю хвороби за допомогою фармакотерапії або які не можуть чи не хочуть отримувати фармакопрепарати.

Цінність АСІТ у лікуванні респіраторних АЗ підвищують раціональні режими застосування, створення сублінгвальних таблеток і суворі вимоги до їх реєстрації як фармакопрепаратів, підвищення якості екстрактів

алергенів у результаті їх стандартизації та краще розуміння механізму дії цього методу лікування. Проте досі існує потреба у високоякісних рандомізованих дослідженнях АСІТ у дітей і дорослих з БА й АР.

Результати наявних наразі метааналізів свідчать, що АСІТ зменшує вираженість симптомів і потребу у фармакотерапії. Однак виникають і занепокоєння: наприклад, щодо достовірності результатів метааналізів, присвячених СЛІТ. Деякі науковці вважають, що негативні результати досліджень не публікують, відповідно, вони не потрапляють до метааналізів, що спотворює загальну картину. Ця проблема дійсно є актуальною, однак її поступово долає запроваджена обов'язкова реєстрація клінічних досліджень, яка дає можливість побачити всі результати, навіть негативні. Іншою проблемою метааналізів є гетерогенність включених досліджень, тобто відмінності в дизайні, оцінюваних наслідках, проаналізованих алергенах тощо.

Цей огляд узагальнює дані щодо імунотерапії загалом, щоб допомогти лікарям-клініцистам у їхній щоденній роботі. Метааналіз включає 25 досліджень, проаналізованих щодо зміни вираженості симптомів, потреби в ліках і кількості побічних ефектів. У деяких зі включених до аналізу досліджень було також вивчено вплив АСІТ на рівні IgE й IgG₄, ОФВ₁ і кількість побічних ефектів. Отримані результати свідчать, що попри певні небажані побічні ефекти АСІТ здатна ефективно зменшувати ознаки та симптоми астми й АР, тому доцільно рекомендувати цей метод для лікування респіраторних АЗ. Зазначений висновок відповідає результатам попередніх метааналізів.

Результати цього огляду підкреслюють потребу в стандартизації оцінювання симптомів АЗ та їх фармакотерапії, оскільки це полегшить інтерпретацію отриманих результатів. Однак, на думку авторів, застосовані у включених до цього огляду дослідженнях надійні статистичні методи й однастайність отриманих результатів дають можливість узагальнювати ці результати та робити чіткі висновки.

Література

Xue Li, Juju Shang, Jian Liu, Yong Zhu. A meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in the management of respiratory allergies. *Journal of Asthma*. 2024 Apr 30. doi: 10.1080/02770903.2024.2349604.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПЕРЕХОДУ НА БІЛАСТИН У ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНОЮ ХРОНІЧНОЮ СПОНТАННОЮ КРОПИВ'ЯНКОЮ (БАГАТОЦЕНТРОВЕ ВІДКРИТЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПАРАЛЕЛЬНИМИ ГРУПАМИ H1-SWITCH)

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічна кропив'янка (ХК) передбачає наявність уртикарних висипів, ангіоневротичного набряку або їх поєднання протягом більш ніж 6 тижнів. Підтип ХК, що виникає без очевидних тригерів, має назву хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК). ХСК, яка вражає до 1% населення світу, негативно впливає на стан здоров'я та якість життя, а також становить значний соціально-економічний тягар. ХСК є поширенішою, ніж хронічна індукована кропив'янка, за якої симптоми спричиняються змінами температури, сонячним випромінюванням, впливом тиску чи води, холінергічною реакцією тощо.

ВСТУП

Складний етіопатогенез ХСК полягає в крос-лінкінгу імуноглобуліну E (IgE), зв'язаного з високо-афінними рецепторами на поверхні опасистих клітин шкіри або базофілів, що призводить до вивільнення прозапальних медіаторів (гістаміну, фактора активації тромбоцитів, цитокінів). Ці медіатори спричиняють активацію чутливих нервових закінчень, вазодилатацію, екстравазацію плазми та залучення клітин до ділянок висипу. Симптоми ХСК переважно зумовлені дією гістаміну на H₁-рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах, що призводить до утворення уртикарних висипів, а також впливом на чутливі нервові закінчення, що зумовлює нейрогенний свербіж. У більшості випадків ХСК триває протягом 2-5 років, а у 20% пацієнтів – понад 5 років. Згідно з міжнародними рекомендаціями метою лікування ХСК є повний контроль симптомів і нормалізація якості життя пацієнтів.

Стандартним методом лікування ХСК є безперервне застосування H₁-антигістамінних препаратів (H₁-АГП), проте повного усунення симптомів досягають менш ніж у 50% випадків. Залежно

від хімічної структури H₁-АГП поділяють на трициклічні та піперазинові/піперидинові препарати. Порівняно з АГП першого покоління неседативним H₁-АГП другого покоління властивий кращий профіль безпеки (навіть у разі застосування вищих доз), тому ці препарати дедалі частіше розглядають як терапію першої лінії для полегшення симптомів ХСК. Для пацієнтів з недостатньою відповіддю на стандартну дозу H₁-АГП другого покоління міжнародні рекомендації передбачають підвищення дози до чотириразової та/або додавання блокатора IgE омалізумабу або циклоспорину. Слід зауважити, що збільшення дози H₁-АГП підвищує ризик побічних ефектів. Навіть H₁-АГП другого покоління, незважаючи на кращий профіль безпеки завдяки меншій проникності крізь гематоенцефалічний бар'єр порівняно з першим поколінням, можуть спричиняти сонливість, седацію, втомлюваність і головний біль, значно знижуючи працездатність та якість життя пацієнтів з ХСК. У зв'язку з цим пошук оптимальної терапії для ефективного контролю симптомів ХСК без негативного впливу на якість життя є надзвичайно важливим.

Біластин являє собою неседативний піперазиновий H₁-АГП другого покоління, схвалений

у 90 країнах світу для лікування кропив'янки й алергічного риніту. Для дорослих рекомендована доза становить 20 мг 1 р/добу. Порівняно з плацебо застосування біластину значно покращує симптоми вже на ранніх етапах лікування (через 1-3 дні). Застосування біластину забезпечує кращий контроль симптомів на початкових стадіях лікування та низьку частоту побічних ефектів, тому перехід на біластин може бути ефективною альтернативою для ведення пацієнтів з ХСК, які не відповідають на стандартні дози H_1 -АГП другого покоління.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У цьому матеріалі описано багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження IV фази за участю пацієнтів з ХСК, які не відповідали

на лікування стандартними дозами H_1 -АГП другого покоління, крім біластину. Учасників було рандомізовано в групи переходу на біластин (20 мг/добу) або подвоєння дози попереднього H_1 -АГП протягом 7 днів. Первинною кінцевою точкою вважали середню загальну оцінку симптомів (TSS) на 5-7-й день лікування, вторинними кінцевими точками – зміну оцінки за Епвортською шкалою сонливості порівняно з вихідним рівнем, оцінку за шкалою активності кропив'янки (UAS), зміну якості життя тощо. Середній вік учасників групи подвійної дози H_1 -АГП становив $52,3 \pm 18,4$ року, учасників групи біластину – $49,4 \pm 18,0$ року. До H_1 -АГП, які найчастіше приймали пацієнти дослідження, належали олопатадину гідрохлорид, лоратадин, епінастину гідрохлорид, лупатадину фумарат, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, бепотастину бесилат, цетиризин, ебастин (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Препарати, які вживали учасники дослідження до його початку

		Група подвійної дози H_1 -АГП, n=64	Група переходу на біластин, n=64
Препарати, які вживали учасники дослідження до його початку, n	Трициклічні препарати	26	21
	Олопатадину гідрохлорид	11	10
	Лоратадин	3	1
	Епінастину гідрохлорид	3	3
	Лупатадину фумарат	9	6
	Дезлоратадин	0	1
	Піперазинові похідні	38	43
	Фексофенадин	10	13
	Левоцетиризин	9	7
	Бепотастину бесилат	16	20
	Цетиризин	1	2
	Ебастин	2	1
Прихильність до лікування, n (%)		≥80% прийнятих доз 64 (100)	62 (96,9)

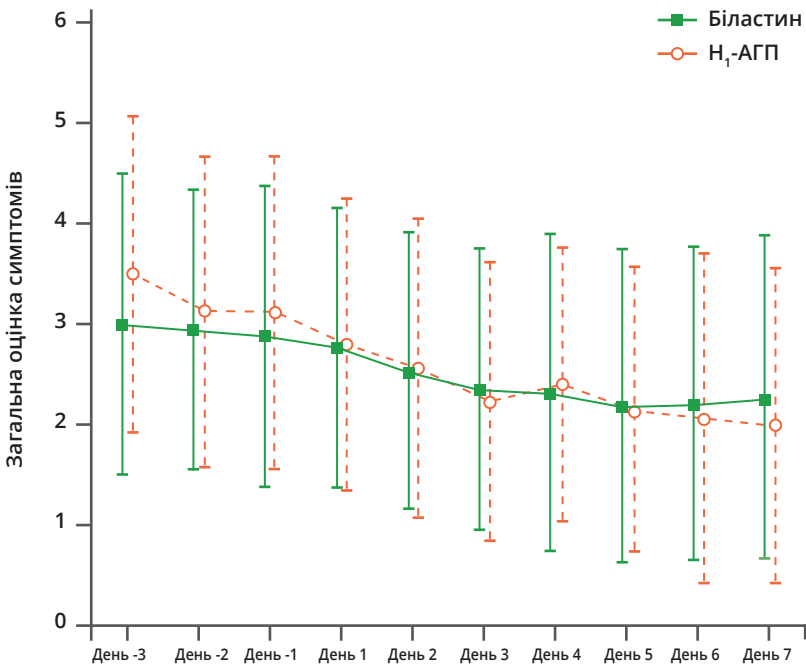
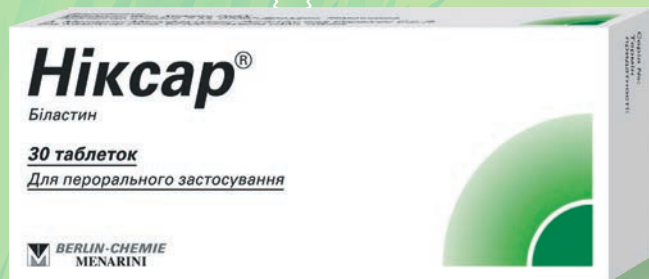
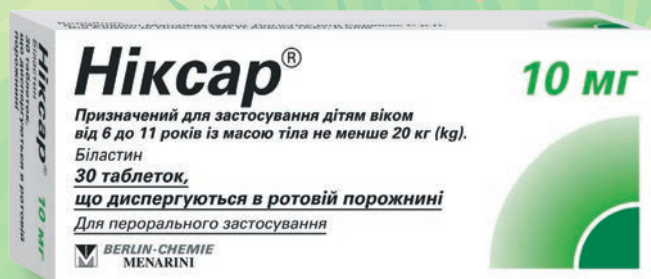


Рис. Динаміка загальної оцінки симптомів ХСК у групах подвоєної дози H_1 -АГП та переходу на біластин

НІКСАР® – оригінальний препарат біластину

На теренах України оригінальний біластин представлено препаратом Ніксар® («Берлін-Хемі», Німеччина). Ніксар® має дві лікарські форми: таблетки в дозі 20 мг і таблетки, які диспергуються в ротовій порожнині, в дозі 10 мг, що дає змогу забезпечити належне лікування кожному пацієнту відповідно до його потреб. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла ≥ 20 кг, Ніксар® 20 мг – дорослим і дітям віком від 12 років. Препарат застосовується 1 р/добу, що дає змогу досягнути високої прихильності до лікування. Показаннями до застосування препарату Ніксар® є симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного й цілорічного) та кропив'янки.

Перевагами препарату Ніксар® є відповідність вимогам ARIA та EAACI щодо сучасних АГП, підтверджена клінічними дослідженнями ефективність, висока швидкість настання ефекту (через 1 годину) та тривалий період дії (24 години), відсутність седативної дії та негативного впливу на когнітивні функції, можливість застосування в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією, відсутність впливу на здатність керувати автотранспортом, відсутність порушень психомоторних функцій у разі одночасного прийому з алкоголем.



РЕЗУЛЬТАТИ

Зміни загальної оцінки симптомів продемонстрували, що перехід на біластин був не менш ефективним, аніж подвоєння дози стартового H_1 -АГП. Через 5-7 днів після початку лікування загальна оцінка симптомів знизилася до 0 в 11,3% пацієнтів групи переходу на біластин і в 7,8% пацієнтів групи подвійної дози H_1 -АГП (рис.). Додатковий аналіз показав, що отримані результати не залежали від статі пацієнтів.

Оскільки було продемонстровано не меншу ефективність біластину порівняно з подвоєнням дози іншого H_1 -АГП за середньою загальною оцінкою симптомів через 5-7 днів після початку лікування, було проаналізовано зміни оцінки за Епвортською шкалою сонливості. Хоча обидві тактики продемонстрували зіставний результат, було з'ясовано, що для пацієнтів з оцінкою ≥ 8 за тестом контролю кропив'янки перехід на біластин може бути доцільнішим у контексті зменшення сонливості.

Для біластину й подвійних доз H_1 -АГП другого покоління не було виявлено різниці за динамікою оцінки за шкалою кропив'янки та якістю життя.

Що стосується безпеки, то тяжких побічних явищ будь-якого виду лікування зафіксовано не було. У групі подвійних доз H_1 -АГП побічні реакції виникли в 7,8% учасників, а в групі переходу на біластин – у 4,7% учасників. Сонливість, слабкість, сухість у роті, головний біль і запаморочення, потенційно пов'язані з H_1 -АГП, спостерігалися в 5 осіб групи подвоєння доз (8 проявів) та у 2 осіб групи переходу на біластин (3 прояви) (табл. 2).

Отже, це клінічне дослідження надало переконливі докази безпеки та не меншої ефективності переходу з одного H_1 -АГП на інший (біластин) порівняно з подвоєнням дози H_1 -АГП другого покоління в пацієнтів з ХСК, рефрактерних до стандартної дози H_1 -АГП.

ОБГОВОРЕННЯ

Загалом для пацієнтів з рефрактерною ХСК першим кроком у рекомендованому алгоритмі лікування є підвищення дози H_1 -АГП, але як альтернативна терапевтична стратегія розглядається перехід на інший H_1 -АГП. У цьому багатоцентровому відкритому рандомізованому порівняльному дослідженні з паралельними групами (H1-SWITCH) пацієнтів з ХСК, рефрактерних до H_1 -АГП (окрім біластину), було рандомізовано у дві групи: групу подвоєння дози вихідного препарату та групу переходу на біластин, по 64 пацієнти в кожній. Як основну кінцеву точку було обрано загальну оцінку симптомів, а як найважливішу вторинну кінцеву точку – оцінку за Епвортською шкалою сонливості. Отримані дані свідчать, що в контексті загальної оцінки симптомів ХСК ефективність переходу на біластин є не меншою, ніж подвоєння дози H_1 -АГП. За Епвортською шкалою сонливості статистично значущої переваги біластину продемонстровано не було, але показники в обох групах були майже однаковими, що свідчить про порівнянню ефективності обох підходів до терапії. Відмінностей за статтю в ефективності біластину виявлено не було.

Біластин, ключовий препарат у цьому дослідженні, є похідним піперазину, неседативним H_1 -АГП другого покоління, схваленим для лікування кропив'янки й алергічного риніту. Клініко-фармакологічне дослідження із застосуванням позитронно-емісійної томографії показало, що одноразове пероральне вживання біластину в дозі 20 мг не призводило до зв'язування цього препарату з H_1 -рецепторами в головному мозку.

Дослідження ORBIT (Original Real-world cases of Bilastine In Treatment), яке вивчало питання складних для лікування випадків ХСК, показало, що щоденний прийом біластину (10 мг для дітей, 20 мг для дорослих/підлітків) добре переноситься та є

ТАБЛИЦЯ 2. Поширеність основних побічних ефектів у групах дослідження

	Група подвійної дози H_1 -АГП, n=64	Група переходу на біластин, n=64
Щонайменше один побічний ефект, n (%)	5 (7,8)	3 (4,7)
Кількість побічних ефектів, n	9	5
Атопічний дерматит, n (%)	1 (1,6)	0 (0,0)
Нудота, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)
Сонливість, n (%)	4 (6,3)	1 (1,6)
Утомлюваність, n (%)	2 (3,1)	0 (0,0)
Сухість у роті, n (%)	1 (1,6)	0 (0,0)
Головний біль, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Запаморочення, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)
Кропив'янка, n (%)	0 (0,0)	1 (1,6)

Примітка. Курсивом виділені побічні ефекти, що пов'язані із застосуванням H_1 -АГП.

ефективним у довготривалому контролі ХСК й індукованої кропив'янки. У разі рефрактерної ХСК рішення щодо використання біластину ґрунтувалося на його неседативних властивостях, економічній доцільності, відмінному профілі безпеки та відсутності імуносупресивних ефектів.

Додатковий аналіз виявив тенденцію до вираженішого зниження загальної оцінки симптомів у групі подвійної дози H_1 -АГП у пацієнтів з оцінкою за тестом контролю кропив'янки <8 балів, тобто в пацієнтів з гіршим контролем симптомів перевагу може мати подвоєння дози H_1 -АГП, а не перехід на біластин. Водночас у ході порівняння двох груп за шкалою активності кропив'янки за останні 7 днів істотних відмінностей між групою переходу на біластин і групою подвоєної дози H_1 -АГП виявлено не було. Ці дані дають змогу зробити висновок, що перехід на біластин є не менш ефективним, аніж терапія подвійною дозою H_1 -АГП у пацієнтів з рефрактерною ХСК, навіть якщо оцінювати ефективність за іншими показниками, крім загальної оцінки симптомів.

В обох групах відзначалося зіставне покращення якості життя (зниження оцінки за опитувальником DLQI приблизно на 2,5 бали від початкового рівня). При оцінюванні якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, було виявлено, що біластин (20 мг) продемонстрував ефективність, подібну до такої левоцетиризину (5 мг), в аспекті зменшення загального дискомфорту та порушень сну, пов'язаних з ХСК. Схожі дані було отримано в ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів з ХСК, у якому через 24 тижні лікування біластином було зафіксовано значне покращення якості життя порівняно з початковим показником.

Згідно з попередніми дослідженнями в пацієнтів з ХСК довготривале (протягом 52 тижнів) лікування біластином у дозі 20 мг 1 р/добу виявилось безпечним і добре переносилося. У цьому дослідженні теж не було зафіксовано жодного випадку серйозних небажаних явищ, пов'язаних із впливом на центральну нервову систему. Оцінка за Епвортською шкалою сонливості не продемонструвала переваг переходу на біластин над подвоєнням дози H_1 -АГП. Імовірно, ця шкала може не бути належним інструментом

для оцінювання сонливості внаслідок застосування H_1 -АГП і в цій ситуації потрібний специфічніший показник. Однак варто зазначити, що в групі переходу на біластин спостерігалось менше випадків сонливості та загалом менше побічних реакцій, пов'язаних з підвищенням дози H_1 -АГП. Крім того, при стратифікації за результатом тесту контролю кропив'янки чисельне зменшення оцінки за Епвортською шкалою сонливості в групі біластину було вираженішим у випадках із кращим контролем симптомів (≥ 8 балів). Це свідчить про те, що перехід на біластин – менш седативну альтернативу – може мати більше переваг стосовно безпеки для пацієнтів з помірно контрольованими симптомами.

Типові для H_1 -АГП побічні ефекти – сонливість і втома – відзначалися в 7,8% пацієнтів групи подвійної дози H_1 -АГП та в 3,1% учасників групи переходу на біластин. Це узгоджується з результатами попереднього дослідження тих самих авторів, у якому сонливість при застосуванні біластину була зафіксована лише у 2 зі 197 пацієнтів з ХСК (1,0%), що значно нижче, ніж у клінічних дослідженнях інших H_1 -АГП другого покоління.

ВИСНОВКИ

Досвід цього дослідження підкреслює важливість урахування всіх можливих побічних реакцій при призначенні терапії H_1 -АГП, а також необхідність формування клінічних рекомендацій щодо відповідної стратегії їх лікування та профілактики.

Загалом це було перше рандомізоване контрольоване дослідження, котре оцінювало ефективність і безпеку переходу на біластин порівняно з подвоєнням дози H_1 -АГП у пацієнтів з ХСК, у яких симптоматика зберігалася після приймання звичайних доз H_1 -АГП другого покоління, крім біластину. Оскільки ефективність біластину не поступалася ефективності подвоєної дози H_1 -АГП, а в жодній із груп дослідження не спостерігалось серйозних небажаних реакцій, варто вважати, що перехід на біластин забезпечує такі самі ефективність і безпеку, як і терапія подвоєною дозою H_1 -АГП. Для оцінювання довгострокових клінічних результатів потрібні подальші дослідження.

Література

Fukunaga A., Kakei Y., Murakami S., et al. Efficacy and safety of switching to bilastine, an H_1 -antihistamine, in patients with refractory chronic spontaneous urticaria (H1-SWITCH): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group comparative study. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1441478. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441478.

РОЛЬ БАКТЕРІЙ І ВІРУСІВ У РОЗВИТКУ АСТМИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Свистячі хрипи (wheezing – візинг) як притаманні для астми, так і пов'язані з респіраторними інфекціями в ранньому віці. Зв'язок зумовленого інфекціями свистячого дихання з подальшим розвитком астми є актуальним питанням поточних досліджень в алергології та пульмонології.

Астма – це складна патологія, що характеризується обструкцією та гіперреактивністю бронхів, запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів, а основним її симптомом є свистячі хрипи, візинг. Повторні епізоди візингу спостерігаються в значній частини немовлят і дітей раннього віку. Незважаючи на те що ранній візинг цілком відповідає визначенню астми, а більшість випадків астми починаються в ранньому віці, тривають дискусії, чи є епізоди свистячого дихання астмою на момент їх появи. Більшість епізодів візингу незалежно від віку чи діагнозу пов'язані з інфекціями дихальних шляхів. Як вірусні, так і бактерійні інфекції, ймовірно, можуть бути причиною формування й персистування астми. Чинники початку та прогресування астми наведено на рисунку.

МІКРОБІОМ ТА ЕПІЗОДИ ВІЗИНГУ

Більшість загострень астми, що проявляються візингом, пов'язані з респіраторними інфекціями, які виявляються в різних групах пацієнтів із частотою від 40 до 90%. Вірусний візинг дуже поширений, близько половини дітей дошкільного віку мали принаймні один епізод візингу. У 90% дітей із гострим візингом виявляють вірусні патогени, які не відрізняються від тих, що спричиняють респіраторні хвороби в подальшому житті, та включають риновірус (RV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), парагрип (PIV), метапневмовірус людини (MPV), коронавірус (CoV), аденовірус (AdV), віруси грипу (IFV) і бокавірус. Бактерії, включаючи *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae*, також пов'язані з візингом у дітей. RV є домінувальним збудником за візингу в будь-якому віці, за винятком немовлят із бронхіолітом, у яких переважає RSV.

З огляду на те що мікроорганізми пов'язані як з раннім візингом, так і з загостреннями астми в дітей і дорослих, існує ймовірність спільної патофізіології гострого візингу та хронічної астми.

Респіраторно-синцитіальний вірус

РНК-вірус із сімейства *Paramyxoviridae*, RSV, може бути причиною близько 70% випадків тяжких епізодів візингу в новонароджених і маленьких дітей і є переважальним патогеном у разі бронхіоліту. RSV пов'язаний із чотирма фенотипами візингу, включаючи постбронхіоліт, гострий бронхіоліт, загострення астми та дебют астми. Нині розробляється багато вакцин і терапевтичних засобів проти RSV. Ін'єкції палівізумабу (моноклонального антитіла проти RSV) сприяють зменшенню частоти візингу та госпіталізацій, пов'язаних із дихальною недостатністю.

Риновіруси

Риновіруси, сімейство *Picornaviridae*, виявляються в 60-90% випадків загострень астми в різних популяціях. RV є основним патогеном при епізодах візингу в усіх вікових групах, а також пов'язаний із застудою в пацієнтів без астми та спричиняє інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Хоча частка загострень астми, пов'язаних із RV, є високою, важливо відзначити, що частіше це вірусні коінфекції, в яких бере участь RV.

Інші віруси

Віруси грипу сімейства *Orthomyxoviridae* спричиняють численні респіраторні хвороби як у дітей, так і в дорослих. Однак їхня участь у загостреннях, виникненні або персистуванні астми ще не зовсім зрозуміла. Певною мірою це відображає труднощі диференціації між захворюванням на грип і загостренням астми, спричиненим вірусом, у пацієнта з астмою. Імунізація проти грипу запобігає значній частині загострень астми, особливо серед дорослих.

Бокавірус, родина *Parvoviridae*, в розвитку інфекцій дихальних шляхів у ранньому віці участі не бере, але присутній як коінфекція з RV, RSV і аденовірусом, особливо в дітей віком до 2 років.

Метапневмовірус людини, параміксовірус, пов'язаний із загостреннями візингу й астми в усіх вікових групах із частотою <10%, хоча він переважно

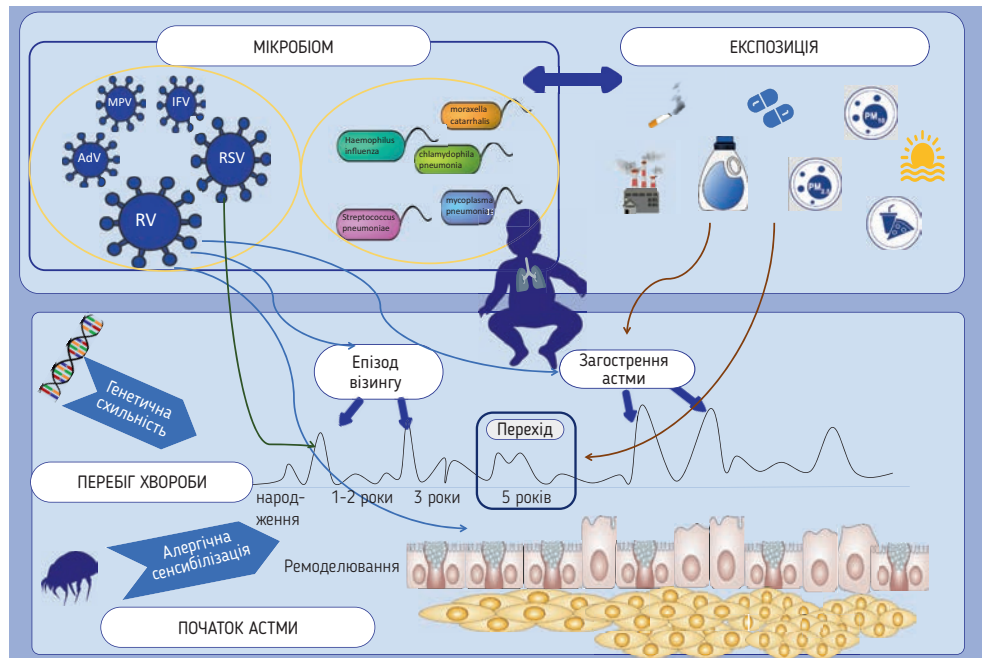


Рис. Початок і прогресування астми зумовлені генетичною схильністю й алергічною сенсibiлізацією. На початок і активність астми впливає мікробіом. Епізоди візину в ранньому віці, а також загострення астми в дітей старшого віку пов'язані зі звичайними респіраторними вірусами, переважно риновірусами. Надмірна присутність бактерій пов'язана як з гострими подіями, так і з тривалим запаленням
Примітки. RV – риновірус; RSV – респіраторно-синцитіальний вірус; IFV – вірус грипу; MPV – метаневмовірус; AdV – аденовірус; PM10 і PM2,5 – тверді частинки дрібного пилу.

виявляється у віці 3-5 років. Обмежені дані свідчать про те, що індукований MPV бронхіоліт підвищує ризик розвитку астми. Віруси парагрипу, родина *Paramyxoviridae*, не мають більшої поширеності в астматиків порівняно зі здоровими особами. Ентеровіруси, родина *Picornaviridae*, мають випадкову присутність під час епізодів візину/астми. Коронавіруси людини є важливими збудниками застуди. Більш ранні дослідження демонстрували їхній значний вплив на загострення астми. Під час пандемії коронавірусної хвороби – 2019 (COVID-19) було виявлено відсутність зв'язку SARS-CoV-2 з астмою або навіть зниження чутливості. Численні типи аденовірусів людини не впливають на загострення астми.

Бактерії

Бактерії в дихальних шляхах впливають на візину у ранньому віці незалежно від вірусних інфекцій. Під час епізодів візину виявляються переважно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Неонатальна колонізація дихальних шляхів більш ніж одним із цих організмів асоціюється з декількома фенотипами астми. Атипові бактерії, включаючи *S. pneumoniae* та *M. pneumoniae*, є значним чинником ризику розвитку хвороб дихальних шляхів у людей, включаючи пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ), гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту. Атипові бактерії частіше трапляються в дітей шкільного віку та підлітків. Їхня роль у розвитку гострого візину/астми вивчається.

RSV і RV у ДЕБЮТІ ВІЗИНГУ Й АСТМИ

Роль інфекцій ВДШ як тригерів візину в будь-якому віці переконлива, а їхня роль, особливо RSV і RV, у виникненні астми більш спірна. Тяжкий RSV-бронхіоліт у дитинстві, в критичний період розвитку легень та імунної системи, створює високий і довгостроковий ризик як розвитку рецидивного візину й астми, так і алергічної сенсibiлізації. Немовлята зі спричиненим RSV візином мають значно вищий ризик повторного візину після одужання. Немовлята, не інфіковані RSV, мають на 26% нижчий ризик астми протягом 5 років порівняно з немовлятами, інфікованими RSV, тоді як профілактика інфекцій RSV могла зменшити ризик подальших випадків астми на 15%.

Оскільки всі діти інфікуються RSV у віці до 2 років, можна припустити, що генетичні, екологічні (наприклад, тип вірусу та супутній вплив алергену) й додаткові імунні чинники значною мірою впливають на стійкість візину та розвиток астми. Було припущено, що інфекція RSV у дитинстві може зумовлювати фенотип неатопічної астми в контексті зміненої мікробіоти ВДШ, яка тісно пов'язана з місцевими імунними реакціями. Ризик подальшої астми в немовлят, госпіталізованих із RSV-бронхіолітом, значно підвищують коінфекція RV і мікробне домінування *S. pneumoniae* та *M. catarrhalis*, а також схильність до атопії.

Риновіруси – це віруси, які найчастіше виявляють у дітей із візином у віці від 12 місяців, вони можуть

спричиняти й тяжкий бронхіоліт, особливо в дітей з atopією. Ранні RV-інфекції нижніх дихальних шляхів протягом перших 3 років життя до 40 разів підвищують ризик розвитку астми у віці до 6 років, і цей ризик значно вищий, аніж для сенсibiliзації алергенами або RSV-інфекції. Перенесений RV-бронхіоліт збільшує ризик виникнення, тяжкості перебігу та загострень візінгу й астми протягом наступних 3 років. Утім, вид RV-інфекції, генетична схильність та імунна відповідь, а також зміни мікробіоти дихальних шляхів є важливими детермінантами такого зв'язку.

RV-інфекція зумовлює ремоделювання дихальних шляхів як за допомогою реакцій, не опосередкованих Th2, так і через індукцію факторів росту. Повторні інфекції, що призводять до загострень астми, спричиняють тривалу гіперреактивність бронхів, особливо в астматиків з atopією, потенційно збільшуючи ймовірність персистування астми та/або переходу від рецидивного візінгу до астми. Загалом інфекції, пов'язані з RSV і RV, у перші 3 роки життя залежно від тяжкості та повторюваності можуть спричинити значні структурні й імунологічні зміни, представлені спотвореною відповіддю Th2, посилюючи гіперреактивність дихальних шляхів і збільшуючи ризик виникнення астми.

Атипові бактерійні інфекції можуть слугувати тригерами в 5-30% епізодів свистячого дихання та/або загострень астми, хоча їхня роль у ініціації астми все ще дискутується. Азитроміцин запобігає рецидиву свистячого дихання в дітей, госпіталізованих із приводу RSV-бронхіоліту, потенційно через зниження кількості *Moraxella*. Взаємодія між епітелієм, бактерійними спільнотами та бактеріофагами в дихальних шляхах впливає на респіраторний і загальний гомеостаз. Назофарингеальний бактерійний мікробіом у немовлят є важливим визначальним чинником для поширення інфекції в нижні дихальні шляхи, тяжкості запалення та для ризику майбутнього розвитку астми. Зокрема, безсимптомна колонізація *Streptococcus* у віці близько 2 місяців була значною мірою пов'язана з хронічним візінгом у 5 років. Окрім того, безсимптомні немовлята, колонізовані *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* та/або *H. influenzae*, мають потрійний ризик гострого тяжкого загострення візінгу та п'ятикратний ризик розвитку астми у віці 5 років порівняно з неcolonізованими немовлятами, потенційно через Th2-зміщену імунну відповідь.

МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ: ВІРУСНА ІНДУКЦІЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ

Головна роль в ініціації та продовженні структурних змін дихальних шляхів належить atopії

й алергічному запаленню. Моделі *in vitro* демонструють, що RV-інфекції гальмують відновлення епітелію, зумовлюють відкладення білків позаклітинного матриксу, що слугує ремоделюванню дихальних шляхів і персистуванню астми. Також інфекції індукують ремоделювання шляхом посилення ангиогенезу, опосередкованого фактором росту ендотелію судин або фактором росту фібробластів і трансформувальним фактором росту- β , цей ефект посилюється за наявності atopії. Збільшення гладких м'язів і потовщення базальної мембрани дихальних шляхів уже присутні в дітей із тяжкими епізодами візінгу, що є значним чинником ризику для подальшого діагнозу астми.

RV- і RSV-інфекції індукують аномальне вивільнення цитокінів, як-от інтерлейкін-3 (IL-3), IL-8, IL-6, IL-12p40, IL-25, IL-33GMCSF та ICAM-1, в осіб із візінгом, що посилює ремоделювання. Дефект епітеліального бар'єра при астмі та зниження здатності до його репарації після інфікування RV підтверджують ключову роль функції епітелію в розвитку або персистуванні астми й особливий вплив вірусів на патогенез.

ПРОТИВІРУСНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ ПРИ АТОПІЇ

У разі рецидивного візінгу після ранніх RSV-інфекцій спостерігаються зсув Th2/Th17, порушення синтезу інтерферону- γ та посилення імунної відповіді Th2.

Тяжкі епізоди раннього візінгу значно частіше трапляються в сім'ях з atopією, а респіраторні інфекції спричиняють астматичні симптоми більшою мірою в atopічних пацієнтів. Сприйнятливості до респіраторних інфекцій значно вираженіша в дітей дошкільного віку з atopією, ніж без неї. Atopія підвищує сприйнятливості до довгострокових розладів після вірусних інфекцій. Інші маркери atopії, як-от еозинofilія носового слизу чи крові або наявності atopічного дерматиту, мають додатковий вплив на пізнішу появу астми після візінгу, спричиненого RV.

Імунна відповідь на RV-інфекцію за наявності atopії та запалення типу Th2 порушена, що проявляється збільшенням проліферації й посиленням цитотоксичності вірусу. Пацієнти з atopічною астмою мають розлади синтезу інтерферонів і аномалії противірусного імунітету, що призводить до збільшення проліферації вірусу, посилення та подовження загострень астми.

Цілком імовірно, що збільшення кількості та часу виникнення вірусно-індукованих подій за зміненого генетичного тла перепрограмує вроджені, адаптивні та/або регуляторні імунні відповіді на хронічний тип запалення.

Література

Papadopoulos N.G., Apostolidou E., Miligkos M., Xepapadaki P. Bacteria and viruses and their role in the preschool wheeze to asthma transition. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024 Mar; 35 (3): e14098. doi: 10.1111/pai.14098.

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»

ВИКОРИСТАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА ДЕРМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Для лікування станів, асоційованих зі свербіжем, лікарі-дерматологи зазвичай застосовують топічні засоби, а як ліки другої лінії додають антигістамінні препарати (АГП). Саме вони є однією з найчастіше призначуваних у дерматологічній практиці груп фармакопрепаратів, що пов'язано з численними та різноманітними ефектами гістаміну [1].

Гістамін є гетероциклічним аміном, що утворюється в ході декарбоксилювання L-гістидину – синтезується в тучних клітинах і базофілах. Гістаміну притаманні прозапальна та протизапальна дії водночас, і ці ефекти залежать як від підтипу рецепторів, так і від клітин, які стимулюються. Існує чотири підтипи рецепторів: H_1 , H_2 , H_3 та H_4 . Рецептори типу H_1 відповідають за імунорегуляторний ефект гістаміну, а також за гостре та хронічне алергічне запалення. При зв'язуванні гістаміну з H_1 -рецепторами на венозних капілярах утворюються пухирі або ділянки ангіонабряку. Це відбувається в результаті вазодилатації та підвищеної проникності судин, що призводить до випотівання плазми разом з високомолекулярними білками, зокрема імунoglobулінами, в інтерстицій. Гістамін також індукує стимуляцію чутливих нервів, спричиняючи свербіж, і зумовлює формування змішаного клітинного інфільтрату пухирів. При цьому антигістамінними називають лише ті препарати, які взаємодіють з H_1 -рецепторами. АГП є зворотними агоністами конституційно активних H_1 -рецепторів, тобто вони протидіють ефектам гістаміну, стабілізуючи ці рецептори в неактивній конформації. Саме тому їх називають H_1 -АГП, а не антагоністами гістаміну.

АГП зумовлюють зворотний розвиток локальної вазодилатації та зменшують індуковану гістаміном підвищену проникність судин, таким чином зменшуючи місцевий набряк. Окрім блокування впливу гістаміну на рецептори малих кровоносних судин і чутливих нейронів, АГП опосередковано протидіють алергічному запаленню, пригнічуючи накопичення запальних клітин у тканинах організму та гальмуючи імунну відповідь на антигени [2].



Кропив'янка являє собою поширене запальне захворювання шкіри, яке характеризується активацією та вивільненням гістаміну й інших медіаторів з тучних клітин шкіри, що призводить до появи миттєвого висипу у вигляді пухирів та/або ангіонабряку. Кропив'янка може виникати спонтанно або під впливом різних чинників і поділяється на гостру (триває до 6 тижнів) і хронічну (триває понад 6 тижнів). Хронічна кропив'янка, яка значно погіршує якість життя, частіше трапляється в дорослих жінок [3].

У разі хронічної спонтанної кропив'янки міжнародні рекомендації (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, 2022) радять виключити альтернативні діагнози, вивчити причини процесу за допомогою аналізу маркерів автоімунної кропив'янки, з'ясувати потенційні тригери (наприклад, стрес, приймання нестероїдних протизапальних препаратів), виявити коморбідні стани та наслідки кропив'янки (тривожність, депресія, втомлюваність, сексуальна чи когнітивна дисфункція, розлади сну), оцінити біомаркери хвороби та предиктори відповіді на лікування. Активність хвороби та її контроль доцільно моніторувати за допомогою шкали активності кропив'янки (Urticaria Activity Score, UAS), шкали активності ангіонабряку (Angioedema Activity Score, AAS), тесту контролю кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT) і тесту контролю ангіонабряку (Angioedema Control Test, АЕСТ), паралельно визначаючи якість життя за допомогою спеціальних опитувальників [2, 4].

Першою лінією лікування пацієнта з кропив'янкою виступають АГП другого покоління, а альтернативою – омалізумаб і циклоспорин А. Останніми

Алерзин

левоцетиризин

**ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ
ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ***

Показання*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

Спосіб застосування та дози

**Діти від 2 до
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. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. 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 або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



роками було запропоновано інноваційні режими лікування, як-от підвищення дози АГП учетверо порівняно зі стандартом [3, 5]. Така високодозова терапія забезпечує успіх лікування в 63% осіб, які не відповіли на стандартні дози АГП [6]. Ефективність їх зазвичай є індивідуальною, тому в разі невдачі однієї активної речовини доцільно спробувати призначити іншу. Слід зауважити, що АГП є дієвішими за щоденного приймання, а не при застосуванні на вимогу. Якщо стандартна доза АГП дає змогу контролювати симптоми, доцільно продовжити лікування протягом кількох тижнів – кількох місяців, періодично перериваючи його, щоб з'ясувати, чи не припинилася кропив'янка спонтанно. Якщо застосування стандартних доз протягом 2-4 тижнів не забезпечило контролю симптомів, доцільно підвищити дозу АГП [7].

Загалом АГП є наріжним каменем лікування осіб із хронічною кропив'янкою. Оскільки існує велика кількість різних АГП, обирати препарат слід на підставі індивідуальних характеристик і вподобань пацієнта, зважаючи на вік, стать і потенційні міжлікарські взаємодії [2].

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Поширеність atopічних хвороб стабільно зростає, що зумовлює потребу в глибокому їх вивченні з метою формування оптимальних діагностично-лікувальних алгоритмів. Нерідко першим проявом atopічних захворювань виступає саме atopічний дерматит (АД), з яким часто асоційовані харчова алергія, алергічний риніт або алергічна астма, що підтверджує їхній спільний патогенетичний механізм. Цей процес має назву atopічного маршу. Вважається, що першим кроком у запуску запального алергічного каскаду є ушкодження епітеліального бар'єра (рис.) [8].

АД, або atopічна екзема, характеризується почервонінням і свербіжем шкіри, її сухістю, іхтіозом і навіть больовими відчуттями. АД притаманні також несприятливі психосоціальні впливи: стигматизація, порушення особистих стосунків, розладу сну, тривожність, гіперактивність, депресія. Хоча патогенез АД дотепер вивчений недосконало, в його основі лежать порушення епідермального бар'єра й імунна дисрегуляція [9].

Зазвичай АД має типовий хронічний перебіг, який характеризується чергуванням ремісій і загострень, причому під час останніх пацієнти можуть потребувати більших доз фармакопрепаратів. Існує два підходи до довготривалого лікування АД: реактивний і проактивний. Реактивний підхід передбачає щоденне зволоження та наводнення шкіри в поєднанні з протизапальним засобом (за потреби), натомість проактивний – періодичне нанесення протизапальних і пом'якшувальних засобів на уражені, а іноді навіть на неуразнені ділянки. У разі помірно тяжкого або тяжкого АД зі значно погіршеною якістю життя рекомендовано застосовувати проактивний підхід [9].

Для лікування АД призначаються різнопланові топічні засоби: зволожувальні та пом'якшувальні креми, глюкокортикоїди (ГК), інгібітори кальциеврини – ІКН (такролімус, пімекролімус). Проактивна топічна протизапальна терапія зазвичай передбачає тривале застосування комбінації ГК та/або ІКН з пом'якшувальними засобами. На початку лікування ГК/ІКН застосовуються щодня до досягнення контролю, а потім частота використання поступово знижується до 2-3 разів на тиждень протягом 16 тижнів [8]. ГК гальмують взаємодію дендритних клітин і клітин Лангерганса з антигенами та зменшують вироблення прозапальних цитокінів. Найчастіше призначуваними ГК виступають гідрокортизон, триамцінолон і бетаметазон, представлені у формі

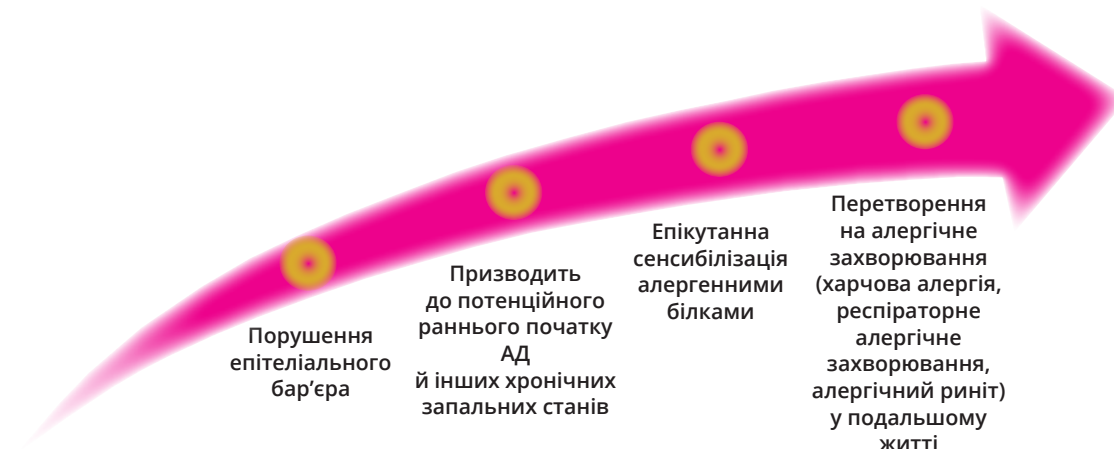


Рис. Запуск запального алергічного каскаду

кремів, мазей і лосьйонів. Для нанесення на обличчя та шию доцільно застосовувати менш потужні ГК, наприклад гідрокортизон (1%), натомість для інших ділянок тіла призначають потужніші варіанти цих препаратів (клобетазол). ГК слід наносити тонким шаром, після чого змазувати шкіру зволожувальним засобом. Поступове скасування ГК у міру зниження інтенсивності симптомів покликане мінімізувати такі їхні потенційні побічні ефекти, як стрії, атрофія та витоншення шкіри [9].

Хоча асоційований з АД свербіж має переважно «негістамінний» характер, АГП першого та другого поколінь можуть призначатися пацієнтам, які мають розлади сну або сильно розчухують шкіру під час сну [9]. АГП першого покоління мають додаткові седативні характеристики; хоча вони безпосередньо не усувають свербіж, ця седативна дія дає змогу покращувати сон у пацієнтів з АД. Натомість неседативні АГП другого покоління успішно застосовуються в осіб з алергічними тригерами АД, наприклад з IgE-залежною його формою, поєднанням АД з кропив'янкою, алергічним ринокон'юнктивітом, харчовою, медикаментозною, інсектною алергією тощо й не мають несприятливих побічних ефектів у формі надмірної седації, погіршення навчання та працездатності [10].

АЛЕРГІЧНИЙ КОНТАКТНИЙ ДЕРМАТИТ

Контактний дерматит, зумовлений побутовими хімічними речовинами чи професійним контактом, є поширеною причиною звернень до лікаря. З огляду на патофізіологічне підґрунтя виокремлюють два типи контактного дерматиту: пов'язаний з подразненням шкіри (простий або іритативний) і пов'язаний з алергопатологією (власне алергічний контактний дерматит – АКД). На частку АКД припадає 20% випадків контактного дерматиту, що зумовлює актуальність цього захворювання. Цей вид дерматиту проявляється сверблячим висипом, що виникає через кілька днів – кілька годин після контакту з алергеном. У хронічній фазі хвороби спостерігаються еритема, лущення та ліхеніфікація шкіри.

Домінувальним симптомом при АКД виступає сильний свербіж, який значно погіршує якість життя пацієнтів. Слід зауважити, що цей свербіж може мати гістамінергічний і негістамінергічний

характер. Гістамінергічний свербіж опосередковують тучні клітини, вивільняючи гістамін, який, своєю чергою, активує рецептори на чутливих нейронах задніх корінців спинного мозку.

Основним методом лікування пацієнтів з АКД є уникнення контакту з алергеном, але в реальному житті це досить складно здійснити, оскільки алергени присутні в усіх можливих середовищах, а для розвитку реакції з боку шкіри достатньо надзвичайно малої кількості причинного алергену, який далеко не завжди можливо ідентифікувати [11]. Першою лінією фармакотерапії пацієнтів виступають топічні ГК (якщо уражено <20% поверхні тіла) чи системні пероральні ГК (якщо уражено >20% поверхні тіла). Якщо АКД розвинувся в таких делікатних ділянках, як складки шкіри або повіки, можуть застосовуватися топічні ІКН або інгібітори фосфодіестерази-4. Симптоматичне лікування передбачає пероральні АГП, прохолодні ванночки та зволожувальні засоби. У деяких випадках доцільною може бути фототерапія ультрафіолетовими променями типу А в поєднанні з псораленом, а в разі найтяжчого перебігу – імуносупресивні засоби на кшталт мікофенолату мофетилу [12].

При тяжкому АКД, який супроводжується значним свербіжем, можуть застосовуватися пероральні АГП [13], причому нерідко – АГП першого покоління з певною седативною/снодійною дією [14]. Важливо, що АГП у цьому випадку є не лише ефективними, а й безпечними препаратами [15].

Отже, АГП відіграють значну роль у лікуванні пацієнтів з дерматологічною патологією. В одних ситуаціях (у разі кропив'янки) вони є препаратами першої лінії, в інших (при АД або АКД) – допоміжними, але також важливими лікарськими засобами, які дають змогу підвищити ефективність лікування та якість життя відповідної категорії пацієнтів. Обираючи оптимальний АГП, слід оцінити потребу пацієнта в додатковій седативній/снодійній дії засобу. Якщо в клінічній картині дерматологічної хвороби домінує свербіж, який є настільки вираженим, що значно турбує пацієнта й перешкоджає сну, доцільним є застосування АГП першого покоління. Якщо ж провідну роль відіграє уртикарний висип або ураження шкіри поєднується з алергічним ринітом чи кон'юнктивітом, перевагу варто віддати АГП другого покоління, котрі не спричиняють седації та не мають снодійної дії.

МЕДИКАМЕНТОЗНІ ПРОВОКАЦІЙНІ ТЕСТИ: ПОЗИЦІЯ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ / ЄВРОПЕЙСЬКОЇ МЕРЕЖІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ АЛЕРГІЇ (ЕААСІ/ЕНДА)

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Реакції гіперчутливості (РГЧ) до ліків є причиною збільшення кількості направлень до алергологічних відділень у всьому світі. Медикаментозні провокаційні тести (МПТ) є золотим стандартом їх діагностики.

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО МПТ

Важливим інструментом діагностики медикаментозної алергії (МА) є стратифікація ризику для оптимізації ефективності та ресурсів і гарантування високого рівня безпеки пацієнтів.

Дослідження ГЧ до лікарських засобів (ЛЗ) включають докладний анамнез, шкірне тестування (ШТ) (прик-тест, внутрішньошкірний тест, патч-тест), тести *in vitro* (специфічні IgE, тест активації базофілів [ТАБ], тест трансформації лімфоцитів) і МПТ.

ШТ і, якщо воно негативне, МПТ треба проводити щонайменше через 4 тижні після розрішення симптомів первинної реакції. У разі невідкладної потреби в хіміотерапії, загальній анестезії й антибіотикотерапії обстеження можна провести раніше. При реакції на ЛЗ з еозинофілією та системними симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) МПТ з альтернативним препаратом треба проводити щонайменше через 6 місяців.

Показання та протипоказання для МПТ підсумовано в таблицях 1 і 2.

ТАБЛИЦЯ 1. Показання до проведення МПТ

Щоб виключити ГЧ до підозрюваного ЛЗ, якщо анамнез неспецифічний або ризик РГЧ до препарату вважається низьким або проміжним. Видалення позначки про МА (демаркування) особливо показано при алергії на пеніцилін для управління антибіотикотерапією та зниження стійкості до антибіотиків

Тестування на перехресні реакції для пошуку безпечного альтернативного ЛЗ (із тієї самої або спорідненої групи): у випадках, коли ШТ/IgE/ТАБ або МПТ з відповідним ЛЗ є позитивними або ці тести не показані, наприклад, через серйозні реакції та високий ризик алергії. Потенційно безпечні альтернативні ЛЗ слід визначити за негативним ШТ перед МПТ

Для встановлення чіткого діагнозу в разі анамнезу, що вказує на МА, однак якщо інші тести були непереконливими або недоступними

При одночасному прийомі декількох ЛЗ, щоби продемонструвати толерантність до інших класів ліків, окрім ідентифікованого препарату-винуватця

ТАБЛИЦЯ 2. Протипоказання та відносні протипоказання до МПТ

Протипоказання до МПТ

- У разі явного анамнезу РГЧ до ЛЗ, коли МА була доведена іншими способами, як-от ШТ або тести *in vitro*
- При важкій анафілаксії (≥3-го ступеня) на підозрюваний ЛЗ за винятком установ, відповідно оснащених і досвідчених у виконанні МПТ високого ризику, як-от періопераційна анафілаксія
- При генералізованому бульозному висипі на підозрюваний ЛЗ
- У разі токсичного епідермального некролізу та синдрому Стівенса – Джонсона на підозрюваний ЛЗ
- При лейкоцитокластичному васкуліті на підозрюваний ЛЗ
- При DRESS-синдромі та гострому генералізованому екзантематозному пустульозі на підозрюваний ЛЗ
- Специфічні органні дисфункції, спричинені прийомом ЛЗ: цитопенія, гепатит, нефрит, пневмоніт
- Автоімунні захворювання, спричинені прийомом ЛЗ: системний червоний вовчак, лінійний IgA-бульозний дерматоз

Відносні протипоказання до МПТ

- Тяжкі супутні хвороби: наприклад, неконтрольована астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця
- Вагітність. МПТ можна проводити, коли користь від підозрюваного ЛЗ перевищує ризик: наприклад, тяжкі інфекції (сифіліс) і підозра на МА на пеніцилін або підозра на МА на місцевий анестетик, коли для кесаревого розтину може знадобитися спинномозкова анестезія

▣ Чинники, пов'язані з пацієнтом і умовами проведення МПТ

1. МПТ треба проводити під наглядом лікаря в підрозділах, оснащених для лікування анафілаксії, включаючи апаратуру для реанімації, з персоналом, який навчений проводити МПТ і розпізнавати та лікувати потенційні симптоми ГЧ, включаючи анафілаксію.
2. Пацієнтам середнього та високого ризику й пацієнтам із симптомами негайного типу МПТ треба проводити в стаціонарі. Пацієнтам із легкою макулопапульозною екзантемою (МПЕ) МПТ можна проводити амбулаторно за участі фахівця-алерголога.
3. У день МПТ пацієнт має добре почуватися. Перед введенням препарату та за появи симптомів рекомендовано виміряти пульс, артеріальний тиск і пікову швидкість видиху залежно від оцінки ризику. Пацієнтам із групи високого ризику з негайними РГЧ слід забезпечити внутрішньовенний доступ.
4. Перед МПТ необхідно отримати усну та письмову інформовану згоду пацієнта.

Команда має бути здатною відрізнити неалергічні симптоми, спричинені стресом, від ранніх ознак РГЧ до ЛЗ. Робоча група рекомендує плацебо-контрольовані МПТ лише в пацієнтів із підозрою на неспецифічні або суб'єктивні симптоми. Перед МПТ слід, якщо це можливо, припинити прийом антигістамінних препаратів (АГП) і високих доз системних кортикостероїдів (>10 мг преднізолону на добу) залежно від періоду напіввиведення. Прийом АГП можна продовжувати, якщо це необхідно для контролю симптомів хронічної спонтанної кропив'янки та якщо МПТ потрібен терміново. У випадках, коли при лікуванні АГП виявлено толерантність до підозрюваного ЛЗ, АГП слід застосовувати перед майбутнім прийомом цього ЛЗ. У разі постійного лікування імуносупресивними препаратами

або антидепресантами слід оцінити ризик і користь через загрозу інших небажаних ефектів.

▣ Стратифікація ризику

Планування алергологічних досліджень і потреба в МПТ мають ґрунтуватися на стратифікації ризику, включаючи такі чинники, як тяжкість, передбачуваний механізм РГЧ, підозрюваний ЛЗ і клінічні характеристики пацієнта. Див. алгоритм на рисунку для докладної інформації про стратифікацію ризику та запропоноване ведення пацієнтів.

▣ Спосіб уведення та приготування препарату

При МПТ із підозрілим ЛЗ рекомендується використовувати точний продукт і той самий шлях, що спричиняє початкову реакцію, щоб забезпечити вплив тих самих допоміжних речовин. Шлях уведення МПТ має залежати від початкової тяжкості реакції, супутньої патології пацієнта й умов, де проводиться МПТ. Пероральний шлях є найбезпечнішим через повільніше всмоктування, і він використовується найчастіше. Внутрішньовенний шлях пов'язаний із ризиком швидкого розвитку реакцій, але його легше контролювати, оскільки симптоми, ймовірно, виникнуть раніше та після меншої дози.

▣ Дозування МПТ і час спостереження

У разі нетяжких РГЧ із лише шкірними симптомами початкова доза не має перевищувати 1:10 одноразової цільової дози, а в разі анафілаксії – 1:100. При реакціях сповільненого типу початкова доза є повною дозою або 1:10.

Час спостереження має становити щонайменше 1-2 години після останньої дози, залежно від індивідуального ризику для пацієнта, оскільки тяжкі реакції, як-от анафілаксія, зазвичай виникають протягом цього періоду. Триваліші періоди спостереження можуть розглядатися на підставі затримки початку первинної реакції, ризику для пацієнта та/або кінетики препарату.

ТАБЛИЦЯ 3. Суб'єктивні ознаки й симптоми під час МПТ та їх відмінності від алергічної реакції

Суб'єктивні ознаки та симптоми	Важливі дані клінічного обстеження
Задишка з нормальною аускультациєю та відсутністю шкірних симптомів	Зміни частоти дихання, пікової швидкості видиху, сатурації кисню, аналіз газів крові (низький CO ₂ при гіпервентиляції)
Свербіж або парестезії без шкірних симптомів	Свербіж губ, голови та долонь може бути першим проявом анафілаксії
Дискомфорт у горлі (відчуття набряку в горлі або язика)	Набряк, утруднене ковтання, захриплість, стридор. Гнучка назоендоскопія для виключення набряку глотки/гортані
Ізольований біль у животі / нудота	Рідко є симптомом алергії
Такі ЛЗ, як місцеві анестетики, часто спричиняють симптоми, пов'язані зі стресом, особливо вазовагальну реакцію, гіпервентиляцію, панічну атаку та тривогу, що можуть бути помилково діагностовані як МА	Моніторинг пульсу для виявлення брадикардії, пов'язаної з низьким артеріальним тиском у вазовагальних реакціях

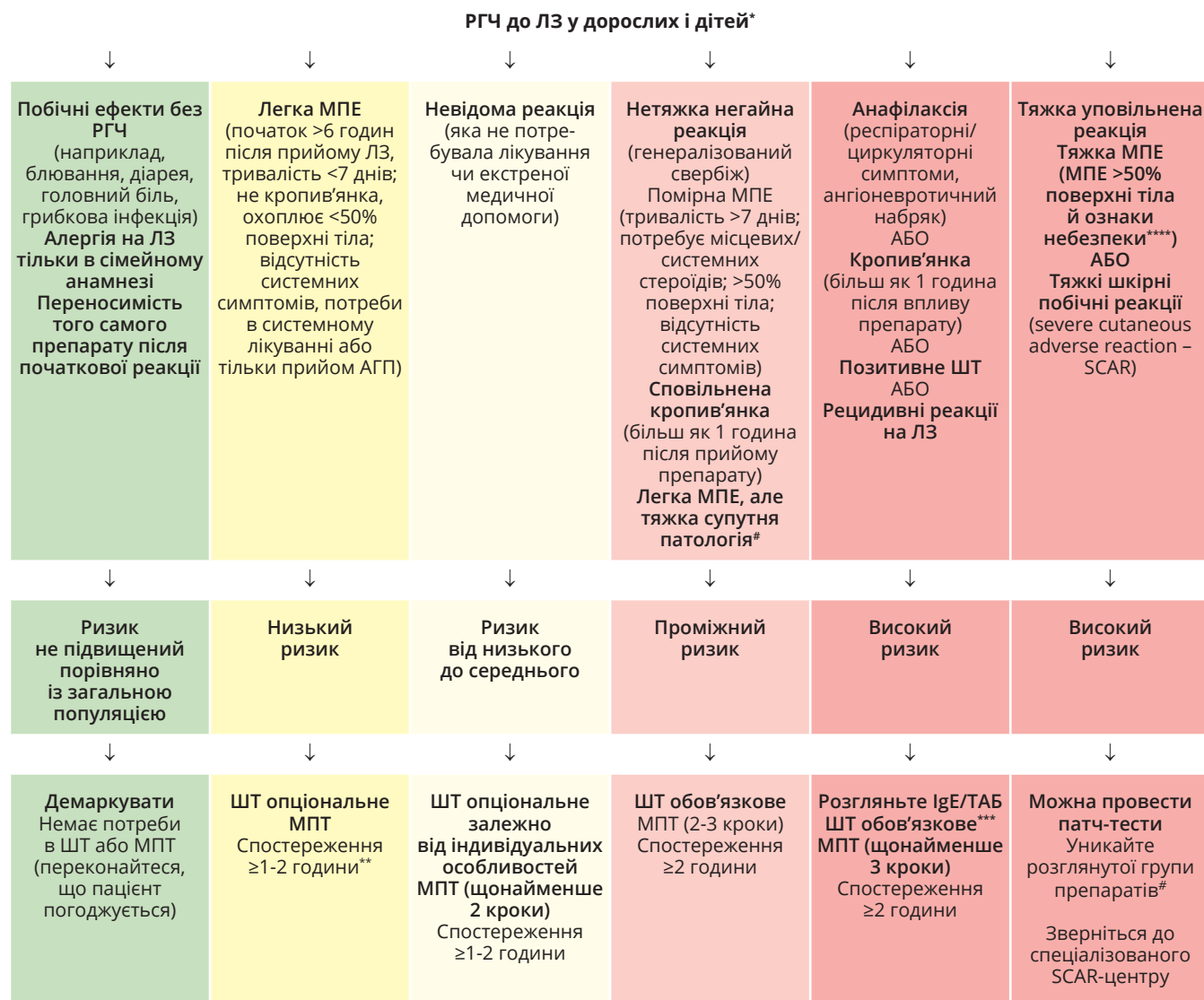


Рис. Алгоритм стратифікації ризику й рекомендована стратегія для алергологічного обстеження та МПТ

Примітки. * Не застосовується при РГЧ до нестероїдних протизапальних препаратів (перехресні реакції).

** Деякі педіатричні центри практикують 30-хвилинне спостереження.

*** Якщо специфічний IgE або ТАБ не підтвердили діагноз.

**** Ознаки небезпеки за немиттєвих реакцій: інтенсивне ураження обличчя, бульозні ураження, темно-червона еритема, поширений пустульоз, болюча шкіра, ураження слизових оболонок, генералізована лімфаденопатія, підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції нирок, лихоманка >38,5 °C, зміни кількості клітин крові (анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, нейтрофіліоз, еозинофілія), гіпокомплементація, гепатит, нефрит і пневмоніт.

Значуща патологія серця або легень, мастоцитоз.

Вимірювання ураженої поверхні тіла відповідає класичним правилам обчислення, котрі зазвичай використовуються для розрахунку SCORAD.

Оцінювання результатів

Позитивний МПТ зазвичай відтворює об'єктивні ознаки та симптоми, сумісні з початковою реакцією (табл. 3). Суб'єктивні симптоми можуть передувати об'єктивним. Суб'єктивні симптоми без супутніх об'єктивних симптомів, найімовірніше, є реакціями, спричиненими стресом (реакції ноцебо). Ноцебо трапляється в 3% пацієнтів, переважно жінок, і корелює з відомою тривогою/депресією, серйозними реакціями на ЛЗ в анамнезі, реакціями на кілька ЛЗ або попередніми суб'єктивними реакціями.

Подальші дії після оцінювання

У разі позитивного алергологічного обстеження:

- надати картку попередження / паспорт на МА;
- ввести відомості в електронні системи звітності про РГЧ до ЛЗ, видати браслет із QR-кодом;
- встановити потенційні перехресні реакції та визначити безпечні альтернативи виявленому винуватцю.

У разі негативного результату МПТ пояснити пацієнту, що ЛЗ можна використовувати, та видалити позначку про алергію з усіх медичних документів.

МПТ ЗІ СПЕЦИФІЧНИМИ ГРУПАМИ ПРЕПАРАТІВ

Підхід до МА на **β-лактамні антибіотики** передбачає індивідуальну стратифікацію ризику (рис.). У дорослих зі сповільненими РГЧ і низьким ризиком є достатньо доказів для проведення МПТ без попереднього ШТ.

РГЧ до **протитуберкульозних препаратів** (ПТП) зазвичай є доброякісною МПЕ, яка виникає через кілька тижнів після початку терапії. Іноді вона розвивається під дією декількох ПТП. У разі виникнення РГЧ треба скасувати всі ПТП і провести ШТ. У разі РГЧ сповільненого типу, якщо ШТ негативне, всі необхідні ПТП можна повторно послідовно вводити (процедура повторного виклику або градуїрованої ескалації) з інтервалом 3-4 дні в терапевтичних дозах, що дає час для виявлення серйозних РГЧ сповільненого типу з мінімальним ризиком резистентності до ліків.

ГЧ до **нестероїдних протизапальних засобів** може бути алергічною в пацієнтів із селективною відповіддю або неалергічною в пацієнтів із перехресною реакцією. МПТ використовується для підтвердження сенсibilізації, вивчення перехресної реакції або пошуку альтернатив.

РГЧ до **інгібіторів протонної помпи** в більшості є негайними, специфічність ШТ висока, проте чутливість низька, тому в пацієнтів із негайною РГЧ та негативним ШТ потрібен МПТ з підозрюваним препаратом. Через повільне вивільнення

РГЧ може бути затримано, що потребує тривалого спостереження ≥ 3 години після останнього етапу перорального МПТ.

Швидка лікарська десенсибілізація (ШЛД) наразі є основним терапевтичним підходом до РГЧ як до **моноклональних антитіл**, так і до **хіміотерапевтичних засобів**. Однак МПТ може запобігти непотрібній ШЛД у значної кількості пацієнтів. Для біологічних препаратів робоча група пропонує МПТ в експертних центрах ГЧ до ЛЗ.

МПТ з **анестетиками сильної дії** (наприклад, снодійними та нервово-м'язовими блокаторами) треба проводити лише у вузькоспеціалізованих центрах у тісній співпраці між анестезіологами й алергологами.

Істинні РГЧ негайного типу на **місцеві анестетики** трапляються вкрай рідко. Вазовагальні реакції, напади гіпервентиляції/тривоги можуть імітувати ГЧ, але шкірні симптоми зазвичай відсутні. ШТ рекомендується проводити перед МПТ, якщо ймовірна ГЧ або пацієнти потребують заспокоєння. Через високий рівень занепокоєння завжди слід розглянути плацебо-контрольований МПТ.

МПТ із **кортикостероїдами** (КС) треба проводити принаймні через 1 тиждень після ШТ, оскільки вони можуть показати відстрочену позитивність. У разі ГЧ на депо-КС потрібно виключити реакції на допоміжні речовини. Анафілаксія до метилпреднізолону обмежена ним, оскільки перехресних реакцій не передбачається, має бути знайдений альтернативний КС із негативними ШТ і МПТ.

Література

Barbaud A., Garvey L.H., Torres M., et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024 Mar; 79 (3): 565-579. doi: 10.1111/all.15996.

АЛЕРГІЧНИЙ КОНТАКТНИЙ ДЕРМАТИТ: ПОЗИЦІЯ ЦЕТИРИЗИНУ

Переклала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

На частку контактного дерматиту щороку припадає 4-7% усіх дерматологічних консультацій (Elmas O. et al., 2020). АКД може виникати в будь-якому віці й у обох статей, хоча частіше в жінок, що, ймовірно, зумовлено частішою залученістю до побутових справ. За опублікованими даними, поширеність контактного дерматиту становить 1,7-9,8% (Elmas O. et al., 2020; Statescu L. et al., 2011; Hollins L.C., Flamm A., 2020).

АКД може виникати і при побутовому, і при професійному контакті з алергенами. На АКД й іритативний контактний дерматит припадає близько 90% професійних дерматологічних хвороб (Tramontana M. et al., 2023). Найчастіше контактні алергії виникають у перукарів, працівників харчової галузі, медиків, будівельників та осіб, що працюють з металом або часто контактують з водою та мийними засобами (Nassau S., Fonacier L., 2020).

ПРОВІДНІ АЛЕРГЕНИ

Найчастіше патч-тести показують позитивний результат з металами, особливо нікелем, сумішшю ароматизаторів, ізотіазолінонами та парафенілендіаміном (Tramontana M. et al., 2023).

Сульфат нікелю застосовується для покриття інших металів із захисною або декоративною метою. Ризик алергії на нікель є дуже високим, оскільки цей метал надзвичайно широко застосовується у виробництві побутових предметів. Окрім того, нікель легко окиснюється після контакту зі шкірним секретом або слизовими оболонками, що полегшує розвиток алергічної реакції. Часте використання нікелю у виробництві прикрас, а також наявність слідів нікелю в косметичних засобах (туш, тіні для повік, мило) зумовлює більшу поширеність алергії на цей метал серед жінок (Tramontana M. et al., 2023).

Ізотіазолінони являють собою одні з найчастіше застосовуваних консервантів у косметологічній і побутовій індустрії. Ці речовини виявляють у мийних засобах, шампунях, кондиціонерах, вологих серветках, засобах для зняття макіяжу, кремах для обличчя та тіла, дезодорантах, тональних кремах, туші, тінях для повік, фарбах і лаках для волосся, засобах для гоління та сонцезахисних засобах. У промисловості ізотіазолінони входять до складу масел, що застосовуються в металургії, фарб

і барвників, клеїв, лаків, чорнила для принтерів і промислових детергентів. Протягом кількох останніх десятиріч поширеність АКД, зумовленого ізотіазолінонами, зросла. У 2013 р. Американське товариство контактного дерматиту визнало ці сполуки контактним алергеном року (Castanedo-Tardana M.P., Zug K.A., 2013; Tramontana M. et al., 2023).

Поширеність позитивних патч-тестів до ароматизаторів (парфумів) сягає 11% (Reeder M.J., 2020). Ці речовини містяться в парфумах, одеколонах, туалетних водах, засобах після гоління, зубних пастах та інших косметичних засобах і засобах побутової хімії. Слід зауважити, що пацієнти з алергічними реакціями на ароматизатори часто мають перехресні реакції на ефірні олії (Tramontana M. et al., 2023).

Поширеність контактної сенсibilізації до формальдегіду становить 0,97-2,3% (Fasth I.M. et al., 2018). Формальдегід активно використовують як дезінфектант і засіб для фіксації гістологічних препаратів, а також у виробництві смол, ізоляційних пін, фарб, емалей, косметики й текстилю. Часте прання одягу та меблевих чохлах за температури 60 °C зменшує ймовірність контакту з формальдегідом (Pontén A., Bruze M., 2015).

1,4-фенілендіамін (парафенілендіамін) використовується у виробництві фарб для волосся, тимчасових татувань і кевлару. Основним джерелом контактної сенсibilізації до цього алергену

виступають фарби для волосся. Парафенілендіаміну притаманні перехресні реакції з іншими речовинами, що містять парагрупи, зокрема азобарвниками (використовуються у виробництві текстилю), бензокаїном, параамінодіфенілметаном (використовується у виробництві гуми), амінофенолами (складниками фарб для волосся), параамінобензойною кислотою (складником сонцезахисних засобів). Окрім того, в пацієнтів, сенсibilізованих до парафенілендіаміну, можуть виникати загострення дерматиту після вживання сульфаніламідних препаратів, бензотіазидних діуретиків, фуросеміду, препаратів сульфонілсечовини та парааміносаліцилової кислоти (Boyd A.H. et al., 2018; Tramontana M. et al., 2023).

Розвиток нових технологій і синтез нових хімічних речовин призводять до створення нових потенційних алергенів. Зокрема, поширення акрилатів і метакрилатів у технологіях манікюру та зубопротезування спричинило збільшення частоти АКД у відповідних фахівців і користувачів цих технологій (Tramontana M. et al., 2023).

АКД може виникати внаслідок впливу топічних фармакопрепаратів, наприклад антибіотиків, засобів для лікування акне, анестетиків, антигістамінних препаратів, гормональних препаратів, антимікотиків, нестероїдних протизапальних засобів, кортикостероїдів. Реакцію може провокувати як активна речовина, так і допоміжна, а також різні контамінанти (Tramontana M. et al., 2023).

ДІАГНОСТИКА

Оскільки клінічні прояви АКД є схожими на прояви інших дерматологічних хвороб і не дають змоги однозначно встановити діагноз, потрібно ретельно збирати анамнез, проводити фізикальне обстеження та виконувати алергологічні дослідження. Анамнез має містити інформацію щодо професійної діяльності пацієнта, його хобі, препаратів, які він приймає, косметики, якою він користується, та тканин, які він носить. Завданням фізикального обстеження є оцінювання морфології й локалізації уражень шкіри та слизових оболонок (Tramontana M. et al., 2023).

Цінну інформацію для встановлення діагнозу надають патч-тести з підозрюваними алергенами, які дають змогу відтворити реакцію гіперчутливості. Оскільки точне встановлення причинного алергену за даними анамнезу та фізикального обстеження є дуже складним, для початкової діагностики застосовуються набори найпоширеніших локально алергенів. Якщо ж анамнез свідчить про іншу потенційну причину, застосовуються додаткові патчі. Перед проведенням тесту лікар має переконатися у відсутності протипоказань: наявності

тяжкого/генералізованого дерматиту в ділянці накладання патчів з алергеном, системного лікування імуносупресантами (наприклад, преднізолоном у дозі >10 мг/добу), нещодавнього (впродовж <7 днів тому) застосування топічних кортикостероїдів і нещодавнього ультрафіолетового опромінення діагностичної ділянки. Слід зауважити, що деякі речовини для патч-тестів можуть провокувати подразнення, котре є хибнопозитивним результатом. Зазвичай подразненню, на відміну від алергічної реакції, притаманні чіткі краї еритеми та поява дрібних зморшок поверхні шкіри (табл.) (Stingeni L. et al., 2019; Tramontana M. et al., 2023).

ТАБЛИЦЯ. Критерії оцінки патч-тестів (Stingeni L. et al., 2019)

Оцінка	Морфологія	Інтерпретація
–	Зміни шкіри відсутні	Негативний тест
?+	Бліда еритема	Реакція сумнівна
+	Еритема, інфільтрація, іноді папули	Слабкопозитивна реакція
++	Еритема, інфільтрація, папули, везикули	Сильна позитивна реакція
+++	Інтенсивна еритема, інфільтрація, зливні везикули	Різко позитивна реакція
IP	Різна морфологія («мильна» шкіра, були, некроз)	Іритативна реакція

ЛІКУВАННЯ

Ключовим заходом лікування та профілактики АКД є уникнення контакту з виявленим алергеном. Потрібно також надати пацієнту докладну інформацію щодо алергену, його потенційних джерел і альтернативних речовин. Важливим завданням у веденні пацієнта з АКД є профілактика хронізації дерматиту, особливо якщо він локалізований у ділянці обличчя або рук, що асоціюється зі значним тягарем хвороби та погіршенням якості життя (Raff J. et al., 2020; Di Agosta E. et al., 2021).

Фармакотерапію зазвичай розпочинають з короткого курсу топічних кортикостероїдів у середній або високій дозі. Для уникнення побічних ефектів цих препаратів (атрофії шкіри, телеангіектазій) застосовується безстероїдне лікування за допомогою топічних інгібіторів кальциневрину. У разі тяжкого або рецидивного АКД доцільною є фототерапія й імуносупресивні засоби (циклоспорин, мікофенолату мофетил, азатіоприн). Багатонадійні результати продемонстрували також біологічні препарати, наприклад дупілумаб. Окрім того, якщо АКД має тяжкий перебіг, можуть призначатися системні кортикостероїди та пероральні антигістамінні

препарати (АГП). АГП передусім призначають у разі сильного свербіжу (Tramontana M. et al., 2023).

Для запобігання хронізації та погіршення перебігу АКД доцільно розпочинати лікування своєчасно. Базу лікування становлять пом'якшувальні засоби (емолієнти) та симптоматичне застосування АГП. Безперечно, слід уникати потенційних причинних алергенів усіма можливими способами: наприклад, замінити сонцезахисні засоби на легкий одяг, який закриває тіло від сонячних променів. Потрібно також пам'ятати, що АГП можуть викривляти результати дерматологічних тестів, тому лікування ними треба припиняти за 3 дні до обстеження (Li Y., Li L., 2021).

У разі хронічного АКД алгоритм лікування передбачає рух від найпростіших до найскладніших методів (рис.). У цьому алгоритмі АГП додаються до місцевого лікування з метою контролю свербіжу або ослаблення феномену рикошету при скасуванні топічних кортикостероїдів (Jacob S.E., Castaneda-Tardan M.P., 2007).

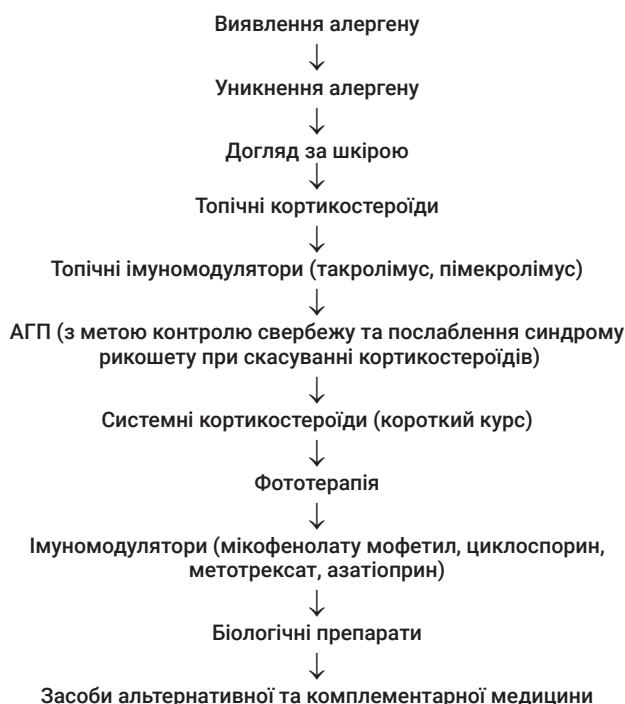


Рис. Фармакотерапія хронічного АКД

Одним з найширше застосовуваних АГП другого покоління є цетиризин. Цей препарат застосовується при низці дерматологічних захворювань. Піковий рівень цетиризину в плазмі крові досягається вже через 1 годину після приймання препарату. У дерматології цетиризин є ефективним для лікування різних форм кропив'янки, а також для усунення свербіжу (Zuberbier T., Henz B.M., 1999).

Описано клінічні випадки успішного застосування цетиризину при лікуванні дерматологічних проявів коронавірусної хвороби (COVID-19), а саме еритематозної макулярної й уртикарної висипки. Застосування цетиризину давало змогу швидко усунути свербіж, який супроводжував ці висипання (Luis H. et al., 2021). Експериментальне дослідження, в якому відносно здоровим добровольцям вводили пруритогени, теж підтвердило високу потужність цетиризину в усуненні гістамін-індукованого свербіжу (Solinski H. et al., 2021). Цетиризин продемонстрував перевагу над ебастином і лоратадином в усуненні свербіжу, зумовленого укусами москітів, у сенсibilізованих осіб (Karppinen A. et al., 2002).

У дослідженні за участю дітей віком 2-6 років з алергічним ринітом цетиризин ефективніше усував назальний свербіж, аніж лоратадин в еквівалентній дозі (Sienra-Monge J. et al., 1999). Інше педіатричне дослідження продемонструвало, що цетиризин усував свербіж достовірно швидше, ніж плацебо, а також зменшував розмір еритеми й інтенсивність ліхеніфікації. Сонливість і погіршення уваги не відзначалися (La Rosa M. et al., 1994).

Важливим полем застосування цетиризину є також свербіж, зумовлений печінковими хворобами. Оскільки цей АГП переважно елімінується нирками в незмінній формі, його можна застосовувати в осіб з дисфункцією печінки, для котрих значна частка АГП протипоказана (Simons F. et al., 1993).

Отже, ефективність цетиризину при різних етіопатогенетичних формах свербіжу не викликає сумнівів, а як АГП другого покоління цей препарат характеризується низькою ймовірністю побічних ефектів седативного профілю.

ВИСНОВКИ

АКД є поширеним алергодерматологічним захворюванням, яке виникає при контакті шкіри та слизових оболонок сенсibilізованого пацієнта з алергенами та значно погіршує якість життя людини. Частими тригерами АКД виступають ароматизатори й консерванти косметичних засобів і побутової хімії. Золотим стандартом діагностики АКД є патч-тести, однак перед їх виконанням потрібно максимально ретельно зібрати анамнез і провести фізикальне обстеження. Лікування АКД передбачає уникнення причинних алергенів і застосування пом'якшувальних засобів, топічних кортикостероїдів, інгібіторів кальциневрину тощо. Для контролю свербіжу використовують АГП, наприклад цетиризин.

ЕОЗИНОФІЛЬНІ ХВОРОБИ: ПОГЛЯД АЛЕРГОЛОГА ТА КЛІНІЧНОГО ІМУНОЛОГА

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Еозинофільні хвороби – це гетерогенні стани з підвищеною кількістю еозинофілів у крові та/або тканинах, що уражають кілька систем органів через аномалії в регуляції кількості й активації еозинофілів. Ці розлади охоплюють поширені респіраторні хвороби, як-от еозинофільна астма, хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСНП), менш поширені еозинофільні гастроінтестинальні захворювання (ЕГІЗ) і рідкісні еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА) та гіпереозинофільний синдром (ГЕС) (рис. 1).

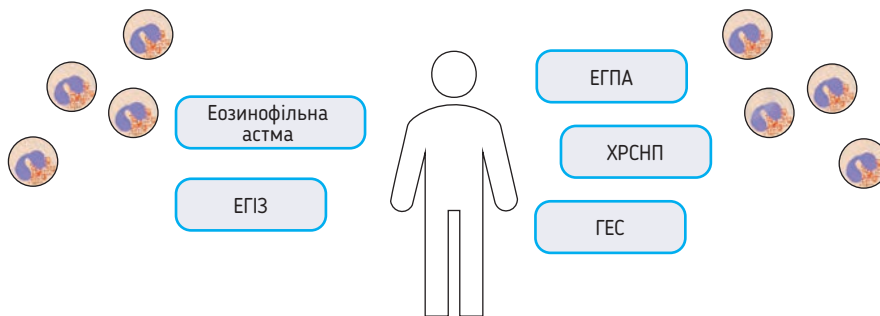


Рис. 1. Спектр еозинофільних захворювань: погляд алерголога

ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Еозинофілія крові може бути абсолютною ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$), відносною ($>6\%$) або комбінованою ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$ і $>6\%$). Абсолютну поділяють на легку еозинофілію ($0,5-1,49 \times 10^9/\text{л}$), помірну гіпереозинофілію – ГЕ ($1,5-5,0 \times 10^9/\text{л}$) і тяжку ГЕ ($>5,0 \times 10^9/\text{л}$). Діагностичний підхід до еозинофільних синдромів починається з поділу на первинні та вторинні (реактивні) стани (табл. 1).

Еозинофільні розлади є численними та мають різну етіологію. Рідкісні хвороби, пов'язані з еозинофілією, включають сімейну еозинофілію, гіпер-IgE-синдром, синдром Оменна, епізодичний ангіоневротичний набряк з еозинофілією (синдром Глейха), а також синдром еозинофілії та міалгії. Докладний анамнез подорожей і тестування на паразитарні інвазії є важливими для визначення інфекційної етіології. Підвищення рівня IgE є неспецифічною ознакою, яка здебільшого спостерігається при реактивних станах (інфекційні, алергічні, васкуліт і лімфоцитарний варіант ГЕС). Додаткові

лабораторні дослідження й візуалізаційні тести можуть знадобитися з огляду на анамнез, симптоми та результати фізичного огляду. Діагностичне обстеження в разі стійкої еозинофілії або нез'ясованої ГЕ підсумовано на рисунку 2.

СПЕКТР ЕОЗИНОФІЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ПОГЛЯД АЛЕРГОЛОГА

Еозинофіли беруть участь у широкому спектрі гомеостатичних процесів і патологічних станів.

Еозинофільна астма та ХРСНП

Більш як половина хворих на астму мають запалення 2-го типу з вивільненням інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 й ІЛ-13 і підвищеним рівнем сироваткового IgE або еозинофілів крові та мокротиння. Еозинофілію крові було ідентифіковано як фармакодинамічний і прогностичний біомаркер відповіді на біологічні препарати, як-от меполізумаб, бенралізумаб або дупілумаб, у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Моноклональні антитіла проти IgE (омалізумаб) ефективні в пацієнтів із симптоматичною

ТАБЛИЦЯ 1. Еозинофілія, ГЕ та типи ГЕ

Стан	Визначення/особливості
Еозинофілія крові	Кількість еозинофілів від 0,5 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$
ГЕ	Кількість еозинофілів $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ двічі з інтервалом в 1 місяць та/або тканинна еозинофілія
ГЕС	ГЕ крові та пошкодження або дисфункція органів, спричинені тканинними еозинофілами
Сімейна (спадкова) ГЕ	Виявляється в дитинстві й іноді асоціюється з імунodefіцитами
ГЕ невідомого значення	Без сімейної кластеризації, без основної патології, без молекулярних (генетичних) аномалій, без пошкодження органів
Первинна ГЕ	Спричинена клональними неопластичними еозинофілами
Вторинна (реактивна) ГЕ	Неклональна еозинофілія, спричинена надмірною продукцією цитокінів
Можливі причини вторинної еозинофілії	Інфекції, паразити, алергія/атопія, стани гіперчутливості, медикаментозні реакції, ЕГПА, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, метаболічні розлади, гематологічні розлади, ЕГІЗ, рідкісні хвороби

алергічною астмою, які мають підвищений рівень IgE або сенсibiliзацію до багаторічних алергенів (як от пилові кліщі та пліснява). Терапія за допомогою тезепелумабу, спрямована проти тимічного стромального лімфопоетину (ТСЛП), полегшує перебіг астми незалежно від стану біомаркерів.

ХРСНП – хронічна запальна хвороба слизової оболонки носа та пазух з гетерогенною патофізіологією, яка триває щонайменше 12 тижнів і є частим супутнім станом у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Їй притаманне запалення 2-го типу з підвищенням рівнів ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13, інфільтрацією тканин еозинофілами, лімфоцитами, базофілами й опасистими клітинами. Розвиток респіраторних захворювань, зумовлених нестероїдними протизапальними препаратами, часто опосередкований комбінацією чинників, включаючи порушення регуляції імунної відповіді ТСЛП, активацію опасистих клітин цистеїніллейкотрієнами й ІЛ-33. Для лікування ХРСНП схвалені дупіумаб, омалізумаб і меполізумаб.

Первинні ЕГІЗ

ЕГІЗ – це гетерогенна група хвороб, які характеризуються еозинофільною інфільтрацією й органною дисфункцією шлунково-кишкового тракту, що виникають за відсутності вторинних причин, наприклад прийому ліків, паразитарних інфекцій і васкулітів, або первинного ГЕС. ЕГІЗ класифікують відповідно до залученого сегмента шлунково-кишкового тракту: еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), еозинофільний гастрит, еозинофільний ентерит і еозинофільний коліт (табл. 2). Серед цих розладів ЕоЕ є найпоширенішим, а коліт – найрідкіснішим і менш відомим. ЕоЕ пов'язаний з підслизовим фіброзом, який призводить до стенозу стравоходу.

ЕоЕ має Th2-хелперний патогенез і вважається останнім кроком прогресування atopічної мультиморбідності після екземи, IgE-опосередкованої харчової алергії, астми й алергічного риніту.

Для лікування ЕоЕ застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП), місцеві стероїди й елімінаційну дієту. Для лікування рефрактерного до ІПП ЕоЕ



Рис. 2. Діагностичне обстеження при персистивній еозинофілії

Примітка. КТ – комп'ютерна томографія.

схвалено дупілумаб. Елімінаційні дієти відіграють важливу роль у лікуванні ЕоЕ. Більшість пацієнтів з ЕоЕ мають один або два харчові тригери (зазвичай молоко та пшениця), а отже, дієти передбачають спочатку меншу кількість виключених продуктів у так званих елімінаційних дієтах двох продуктів, або 2-ПЕД. Підхід «знизу вгору» пов'язаний з меншим дефіцитом мікро- та макроелементів. Якщо через 8-12 тижнів клініко-гістологічної відповіді не отримано, встановлюються суворіші 4-ПЕД з виключенням попередніх двох категорій та яєць і сої або 6-ПЕД з виключенням додатково моллюсків і горіхів.

Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом

ЕГПА, раніше відомий як синдром Чарджа – Стресс, є рідкісним васкулітом дрібних судин, який виникає в пацієнтів з астмою й еозинофілією та характеризується тканинною еозинофілією, некротичним васкулітом і еозинофільним гранулематозним запаленням. Клінічний фенотип ЕГПА досить неоднорідний з ознаками васкуліту, зокрема гломерулонефриту, периферичної нейропатії та пурпури, еозинофільним ураженням серця й гастроентеритом. Астма та хвороби вуха/горла трапляються в >90% і 60-80% пацієнтів з ЕГПА відповідно.

ТАБЛИЦЯ 2. Характеристика ЕГІЗ

	Еозинофільний езофагіт	Еозинофільний гастрит/ентерит	Еозинофільний коліт
Поширеність	Від 0,5 до 1 на 1000	6,3 та 8,4 на 100 000	3,3 на 100 000
Діагностичні критерії – внутрішньоепітеліальний еозинофільний інфільтрат	≥15 еоз у п/з мікроскопа принаймні з двох ділянок (дистальний, середній або проксимальний відділи стравоходу)	≥30 еоз у п/з у ≥5 п/з або ≥70 еоз у п/з у ≥3 п/з (шлунок); ≥52 еоз у п/з (дванадцятипала кишка); ≥56 еоз у п/з (клубова кишка)	≥100 еоз у п/з (сліпа / висхідна ободова кишка); ≥84 еоз у п/з (поперечна / низхідна ободова кишка); ≥64 еоз у п/з (сигма / пряма кишка)
Клінічні особливості	Блювання, біль в епігастральній ділянці / грудній клітці, дисфагія, застрягання шматків їжі у стравоході	Ураження слизової оболонки: блювання, біль у животі, діарея, мальабсорбція, ентеропатія зі втратою білка, залізодефіцитна анемія, затримка розвитку (діти), мелена. Ураження м'язового шару: симптоми обструкції, диспепсія. Ураження серозної оболонки: еозинофільний асцит	Біль у животі, діарея, втрата ваги, анорексія
Ендоскопічні особливості	• Повздожні складки (борозни) • Стрикттури • Кільця слизової оболонки • Білуваті папули • Поліпи	• Мікровузлики	• Еритема [#] • Втрата васкуляризації [#] • Лімфонодулярна гіперплазія
Гістопатологічні особливості	Еозинофільне запалення, еозинофільний абсцес, еозинофілія поверхневого шару, гіперплазія базальної зони, розширені міжклітинні простори, дискератоз епітелію, фіброз власної пластинки	• Еозинофільне запалення в різних шарах • Згладженість ворсин	Еозинофільний криптит / абсцеси крипт, аномалії архітектури крипт, збільшення інтраепітеліальних еозинофілів та еозинофілів у м'язовій, слизовій і підслизовій оболонках

Лабораторні показники

Еозинофілія периферичної крові

Диференційні діагнози	• Інфекція • ГЕС • Новоутворення • СЗСТ/СС • Васкуліт дрібних судин • Реакція на ліки	• Інфекція • ГЕС • Целиакія • Хвороба Крона • СЗСТ/СС • Васкуліт дрібних судин • Системний мастоцитоз • Реакція на ліки	• Інфекція • ГЕС • Виразковий коліт • Хвороба Крона • СЗСТ/СС • Васкуліт дрібних судин • Системний мастоцитоз • Реакція на ліки
Асоціація з алергічними розладами	+++	++	+
Переважає алергічний фенотип	IgE, Т-клітини	IgE, Т-клітини	Т-клітини
Еволюція	Стеноз стравоходу, якщо його не лікувати	Можлива ремісія хвороби в дитячому віці	Доброякісний перебіг у немовлят
Терапевтичні варіанти	• Елементарна дієта, 6-, 4- і 2-ПЕД • Місцеві глюкокортикоїди • Дупілумаб	• Елементарна дієта • Місцеві та системні глюкокортикоїди	• Елементарна дієта • Місцеві та системні глюкокортикоїди

Примітки. СЗСТ – системні захворювання сполучної тканини; СС – системна склеродермія; ПЕД – продукти елімінаційної дієти; еоз у п/з – еозинофіли в полі зору.

¹ Не є загальноприсутньою ознакою. ² Тканинна еозинофілія зазвичай не виявляється. [#] Головним чином присутній у прямій кишці, але можливе поширення на всю товсту кишку.

ТАБЛИЦЯ 3. Клінічні варіанти ГЕС

Варіанти ГЕС	Особливості
Мієлоїдний ГЕС	Внутрішній дефект еозинофільно-комітованих неопластичних клітин-попередників унаслідок мутацій
Лімфоцитарний ГЕС	Клональні Т-лімфоцити, що продукують ІЛ-3 й ІЛ-5, які стимулюють ріст, диференціювання та виживання еозинофілів
Перехресний ГЕС	Форми, що накладаються на інші хвороби (ЕГПА, ЕГІЗ, IgG ₄ -залежні хвороби)
Асоційований ГЕС	Унаслідок вторинної причини, як-от реакції на ліки, інфекції, новоутворення, імунологічні розлади
Сімейний ГЕС	Сімейні форми з автосомно-домінантним успадкуванням
Ідіопатичний ГЕС	Нез'ясований ГЕС після виключення паразитарних, медикаментозних, запальних, паранеопластичних та інших причин

ТАБЛИЦЯ 4. Клінічні прояви ГЕС

Залучення	Клінічні особливості
Шкірне	Свербіж, екзема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, були, виразки кінцівок або слизових оболонок, осколкові крововиливи, фасцит, ліведа, пурпура
Легеневе	Астма, бронхіоліт, бронхіт, бронхоектази, інтерстиційна патологія легень
Серцеве	Міокардит, перикардит, патологія клапанів, ендоміокардіальний фіброз, дилатаційна кардіоміопатія, коронарний вазоспазм
Неврологічне	Ішемічна цереброваскулярна хвороба, периферична нейропатія, мієліт
Травне	Еозинофільні езофагіт, гастрит, ентерит, коліт, асцит і холангіт
Судинне	Артеріальний та/або венозний тромбоз. Васкулопатія, подібна до облітерувального тромбангіїту, або еозинофільний васкуліт
Ревматологічне	Артрит, теносиновіт, міозит

Історично лікування ЕГПА проводиться пероральними кортикостероїдами з додаванням імуносупресантів або без них, також для лікування ЕГПА було схвалено меполізумаб.

Гіпереозинофільний синдром

ГЕС визначається наявністю тривалої ГЕ крові (>1,5×10⁹/л) або тканинної ГЕ й опосередкованим еозинофілами ураженням органів або тканин. ГЕС є рідкісним захворюванням і поділяється на клінічні варіанти (табл. 3).

ГЕС є дуже тяжким станом з неспецифічними симптомами (втома, лихоманка, втрата ваги, міалгія) та багатоорганными ураженнями. Основні клінічні прояви ГЕС узагальнено в таблиці 4.

Лікування ГЕС передбачає глюкокортикоїдну терапію на додаток до лікування основних причин, якщо їх можна визначити, а також меполізумаб при ідіопатичному ГЕС.

ВИСНОВКИ

Нерегульоване запалення Т2 може розвинути ся в епітеліальних бар'єрах (дихальних шляхах, кишківнику, шкірі) в схильних осіб у відповідь на різні антигени, відмінні від паразитів або гельмінтів: алергени, мікроорганізми, забруднювальні речовини. Дисрегульована Т2 відповідь призводить до таких захворювань, як еозинофільна астма, риніт/риносинусит, ЕГІЗ, ЕГПА та ГЕС, для котрих замість алергічних розладів розлади Т2 були би прийнятнішим визначенням.

Література

Marra A.M., Rossi C.M., Piga M.A., Moroncini G., Bilò M.B. Eosinophil-associated diseases: the allergist's and clinical immunologist's perspective. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2024; 56 (5): 195-209. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.339.

ПЕРЕХРЕСНА АЛЕРГІЯ ТА ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЯ: АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Респіраторні алергії є важливою проблемою охорони здоров'я. У багатьох пацієнтів клінічний фенотип інгаляційної алергії виходить за межі ринокон'юнктивіту та бронхоспазму й охоплює різноманітні симптоми у відповідь на споживання їжі.

Ці ознаки харчової алергії є наслідком перехресної реакції між інгаляційними та харчовими алергенами через вироблення перехресно реактивних специфічних імуноглобулінів Е (sIgE), які спрямовані проти структурно гомологічних алергенів. За вторинних харчових алергій симптоми можуть варіювати від локальних реакцій у ротоглотці до генералізованих і потенційно небезпечних для життя. Однак перехресно реактивні антитіла sIgE не обов'язково зумовлюють розлади здоров'я й можуть персистувати безсимптомно. Найвідомішим прикладом перехресної реакції є пов'язаний з пилом харчовий синдром (пилово-харчовий синдром – ПХС), який раніше називався синдромом оральної алергії (СОА), тому що в більшості пацієнтів симптоми, спричинені їжею, обмежувалися ротовою порожниною. Проте термін СОА вводить в оману, оскільки перехресні алергічні симптоми на рослинну їжу не обов'язково обмежуються ротовою порожниною, й навпаки, алергічні симптоми, обмежені ротоглоткою, також можуть виникати в пацієнтів без полінозу. Тому нині терміна СОА уникають і спираються на поняття ПХС.

ПЕРЕХРЕСНО РЕАКТИВНІ АЕРОАЛЕРГЕНИ РОСЛИННОГО ТА ГРИБКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ

Більшість компонентів алергенів, які беруть участь у перехресній реакції між аероалергенами та рослинною їжею, належать до групи білків, пов'язаних з патогенезом (PR-білків), структурних білків (наприклад, профіліни й олеозини) або запальних білків.

Трави. Наразі пилок трав вважається основною причиною пилової алергії з рівнем сенсibilізації від 10 до 30%. Сенсibilізація до пилку трави може перешкодити правильному діагнозу харчової алергії, оскільки пилок містить різні IgE-зв'язувальні компоненти або епітопи, як-от профіліни та вуглеводні детермінанти, які найчастіше не можуть

зумовлювати дегрануляцію ефektorних клітин *in vivo*. У 78% пацієнтів з алергією на пилок трав є позитивні результати прик-тестів і в 40,5% – sIgE на пшеницю, тоді як лише 0,48% пацієнтів мали справжню підтверджену провокаційним тестом IgE-опосередковану алергію на пшеницю. Сенсibilізація до профілінів пилку трави є джерелом перехресної харчової алергії на диню, кавун, помідори, банани, ананаси й апельсини, а в дітей – на ківі, абрикос і огірок.

Береа. Найвідомішим представником харчової алергії, пов'язаної з пилом, є перехресна реакція між основним алергеном Bet v 1 з пилку берези (*Betula verrucosa*) та його гомологами в багатьох фруктах, овочах і горіхах. Близько 70% пацієнтів з алергією на пилок берези можуть відчувати реакцію головним чином на фрукти *Rosacea* (яблуко, вишня, персик, груша), горіхи (фундук) і овочі родини *Apiacea* (селера, морква). Деякі пацієнти відчувають симптоми харчової алергії та не мають респіраторних симптомів під час сезону пилкування дерев. Гомологи Bet v 1 у рослинній їжі присутні в шкірці й м'якоті плодів і нестійкі до нагрівання та шлункового травлення. Пацієнти зазвичай відчувають обмежені ротоглоткою симптоми, коли вживають сирі фрукти, овочі та горіхи. sIgE до алергену берези Bet v 6 перехресно реагують з алергенами яблук, груш, персиків, апельсинів, лічі, полуниці, хурми, цукіні та моркви.

Кипарис. Пилок кипарисів (*Cupressus sp.pl*) має перехресні реакції на персики, цитрусові, яблука, виноград, касторові боби, картоплю та сою.

Платан. У хворих на поліноз платана (*Platanus acerifolia*) найчастіше причинами харчової алергії є фундук, фрукти (персик, яблуко, диня, ківі), арахіс, кукурудза, нут, салат, стручкова квасоля з наявністю як легких симптомів, обмежених ротоглоткою, так і системних реакцій.

Латекс отримують з дерева *Hevea brasiliensis*, він привернув багато уваги як алерген у 1980-ті роки. Так званий синдром латексного плоду був описаний у 21-58% осіб з алергією на латекс. Клінічні симптоми

можуть бути небезпечними для життя, а рослинна їжа, яка спричиняє синдром, – це авокадо, банан, ківі та каштан, а також картопля, помідори, шпинат і болгарський перець.

Полин. Полин звичайний (*Artemisia vulgaris*) є найважливішим алергенним бур'яном пізнього літнього полінозу. На молекулярному рівні пов'язані з пилком полину перехресні реакції не залежать від окремих алергенів полину, а переважно ґрунтуються на сенсibiliзації до паналергенів (профіліні, гомологи Bet v 1 і білки – переносники ліпідів, LTP). Існує перехресна реакція між пилком полину та представниками сімейств *Ariacea* (селера, морква, петрушка, насіння кмину, фенхелю, коріандру й анісу), *Solanaceae* (паприка), *Piperaceae* (перець), *Anacardiaceae* (манго), *Liliaceae* (часник, цибуля, цибуля-порей) і *Brassicaceae* (броколі, капуста та цвіт-на капуста). Також є асоціація полину з гірчицею, персиком і спорідненими плодами *Rosacea*.

Амброзія. Перехресна реактивність між пилком амброзії та продуктами харчування пов'язана із сенсibiliзацією до профіліну й виникає на представників сімейства гарбузових (диня, кавун, кабачок, огірок) і банан.

Цвіль. Існує зв'язок між алергією на цвіль у аспергилів й алергічними реакціями на шпинат, гриби та на їжу, що містить цвіль або дріжджі.

ПЕРЕХРЕСНО РЕАКТИВНІ АЕРОАЛЕРГЕНИ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Кліщі домашнього пилу є важливим багаторічним джерелом алергену, а більшість перехресних реакцій на їхні алергени є результатом сенсibiliзації до тропоміозину. Тропоміозин часто описують як основний алерген ракоподібних (креветки, омари, краби), молюсків (мідії, устриці, гребінці, восьминоги, кальмари, равлики, морські вушка, молюски, мушлі) й тарганів. Через значну перехресну реактивність *in vitro* й *in vivo* алергічні тести для діагностики алергії на молюсків завжди слід інтерпретувати з обережністю, особливо в пацієнтів з алергією на кліщів. Пацієнти також можуть безпосередньо реагувати на алергени кліщів у продуктах після вживання їжі, що містить заражене кліщами борошно, з розвитком тяжких алергічних реакцій.

Ссавці та птахи. Найактуальнішими перехресними реакціями між харчовими й аероалергенами ссавців і птахів є реакції на свинину та яйця. Первинна сенсibiliзація до сироваткового альбуміну, присутнього в котячій шерсті (*Felis domesticus*, Fel d 2), супроводжується опосередкованою реакцією на свинину. Сироваткові альбуміни термолабільні, тому алергічні реакції найчастіше

виникають на свіже м'ясо або в'ялену та копчену свинину, симптоми з'являються відразу після вживання й варіюють від легких, обмежених ротоглоткою, до тяжких генералізованих. Деякі пацієнти відчують алергічні симптоми при вживанні яловичини, курки та свіжого молока. Крім того, шерсть коня, собаки та хом'яка також була описана як первинний сенсibiliзатор для алергії на м'ясо, пов'язаної із сироватковими альбумінами.

Інгаляційна сенсibiliзація до пташиних алергенів спричиняє перехресні симптоми алергії на споживання яєць. Цей синдром зумовлений перехресною реактивністю між білками сироватки птахів, які переносяться повітрям, і сироватковими альбумінами яєчного жовтка. Клінічні симптоми після вживання сирого або звареного некруто яєчного жовтка варіюють від оральних та/або шлунково-кишкових до системних реакцій. Перехресна сенсibiliзація до м'яса птиці є поширеною, але клінічні реакції є рідкісними, адже сироваткові альбуміни термолабільні, а куряче м'ясо споживають термічно обробленим. Також яєчні білки, які переносяться повітрям і використовуються на виробництві (хлібопекарська та кондитерська промисловість), зумовлюють перехресну харчову реакцію на яйця.

ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЯ

Більшість пацієнтів, які звертаються до алергологів, є полісенсibiliзованими. Полісенсibiliзація не обов'язково вказує на поліалергію, котру визначають як причинно-наслідковий зв'язок між впливом двох або більше специфічних сенсibiliзуювальних алергенів і подальшою появою клінічних симптомів. Хоча не всі позитивні шкірні тести в полісенсibiliзованих пацієнтів асоціюються з клінічними симптомами, полісенсibiliзація може вплинути на клінічну картину захворювання та є чинником ризику тяжкого перебігу алергії. У дослідженні за участю 500 пацієнтів з алергією й позитивним шкірним прик-тестом принаймні для одного з алергенів за допомогою молекулярної діагностики ImmunoCAP було встановлено, що 81% пацієнтів сенсibiliзовані до двох або більше джерел алергії, 6% були моносенсibiliзованими та 13% були IgE-негативними для всіх протестованих аероалергенів.

Полісенсibiliзація не тільки є поширеним імунологічним феноменом у пацієнтів з алергією, але й призводить до тяжких симптомів риніту, більшої поширеності астми та гіршої якості життя хворих.

ДІАГНОСТИКА

Діагностика вторинної харчової алергії починається з докладного анамнезу з акцентом

на інгаляційній алергії та пов'язаних перехресних реакціях. Клінічну підозру на інгаляційну алергію легко підтвердити за допомогою традиційних шкірних тестів і аналізів на антитіла sIgE. Діагностика пов'язаної харчової алергії часто є складнішою через низьку специфічність доступних тестів. Позитивний шкірний тест та/або результати sIgE на харчові алергени не обов'язково відображають справжню алергію, а можуть свідчити лише про клінічно нерелевантну перехресну сенсibiliзацію. Причина, чому деякі сенсibiliзації дійсно призводять до алергічних симптомів, а інші є клінічно незначущими, наразі невідома. Існує гіпотеза, що це може залежати від інгібіторних механізмів, специфічної реакції IgG₄, афінності антитіл IgE та валентності алергенів. Клінічний результат також залежить від кількості та/або алергенності антигену продуктів, що залежить від умов вирощування, стиглості плодів і зберігання після збору врожаю.

У багатьох випадках можуть знадобитися додаткові тести, як-от молекулярна діагностика, тест активації базофілів і, зрештою, харчові провокаційні тести, що є обов'язковими для встановлення правильного діагнозу й уникнення надмірно обмежувальних дієт. Щоб відрізнити справжню алергію від сенсibiliзації, можна провести молекулярну алергодіагностику. На відміну від звичайних аналізів антитіл sIgE вона покладається не на препарати сирого екстракту, отримані з нативних алергенів, а на антитіла sIgE, спрямовані на окремі компоненти, очищені з природних джерел або отримані за допомогою рекомбінантних методів. Але навіть ці діагностичні засоби не відображають абсолютних прогностичних значень. Наприклад, молекулярна діагностика малоцінна для визначення харчової алергії, пов'язаної з Bet v 1, оскільки не дає змоги розрізнити пацієнтів, чутливих до берези, з перехресною харчовою алергією та без неї.

Якщо діагноз харчової алергії внаслідок перехресних реакцій підтверджується, слід рекомендувати елімінаційні дієти. Інгаляційні алергени здатні зумовлювати позитивні тести на перехресно реактивні продукти, що може не мати жодного клінічного значення. Тому елімінаційні дієти ніколи не мають ґрунтуватися лише на профілях сенсibiliзації. Не рекомендується профілактично уникати потенційних перехресно реактивних продуктів.

Для невідкладного лікування харчової алергії розглядають автоін'єктор адреналіну, призначення якого ґрунтується на стратифікації ризику для окремого пацієнта (ймовірність системної реакції, супутні хвороби, профіль сенсibiliзації, пов'язані з цим харчові продукти, легкість доступу до невідкладної допомоги).

Докази того, що специфічна імунотерапія основної інгаляційної алергії ефективна для лікування пов'язаних перехресних реакцій, є суперечливими. Нині вторинна харчова алергія не виправдовує імунотерапію до перехресно реактивних інгаляційних алергенів.

ВИСНОВКИ

Значна частина всіх IgE-опосередкованих харчових алергій виникає внаслідок сенсibiliзації до перехресно реактивних структур, присутніх у харчових та інгаляційних алергенах. Клінічні прояви вторинної харчової алергії можуть бути дуже неоднорідними й варіювати від легких симптомів, обмежених ротоглоткою, до тяжких генералізованих реакцій, включно з анафілаксією, що загрожує життю. Розпізнавання моделей перехресної реакції та пов'язаних з ними алергічних симптомів є наріжним каменем правильної діагностики та потрібне для правильного призначення лікування.

Література

1. Cacheiro-Llaguno C., et al. Polysensitisation is associated with more severe symptoms: the reality of patients with allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2024; 54 (8): 607-620. doi: 10.1111/cea.14486.
2. Faber M.A., et al. Cross-reactive aeroallergens: which need to cross our mind in food allergy diagnosis? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (6): 1813-1823. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.010.



Ольга Олександрівна НАУМОВА, кандидатка медичних наук,
 Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів,
 ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ)

ПРАКТИЧНИЙ ДОСВІД: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СКЛАДНОЇ ПЕРЕХРЕСНОЇ АЛЕРГІЇ В 13-РІЧНОГО ПІДЛІТКА

У клінічній діяльності лікарів випадки перехресної алергії є одночасно як складними, так і дуже цікавими. Особливо це стосується педіатричної практики, коли захворювання дебютує в немовля й невинно ускладнюється з віком. Діагностичний пошук справжньої алергії та диференціація від клінічно незначущої сенсibilізації за допомогою рутинної алергодіагностики іноді демонструють заплутаний візерунок результатів. Вагомою допомогою в цих випадках є молекулярна алергодіагностика, котра дає змогу розрізнити справжню й перехресну сенсibilізацію, виявити причинно-значущу алергію, відокремити головні (мажорні) компоненти алергенів.

Лікування алергічних захворювань передбачає застосування елімінаційних заходів, фармакологічних препаратів, проходження навчальних програм і алергеноспецифічної імунотерапії при доведеному IgE-залежному механізмі розвитку. Фармакотерапія залежить від основного захворювання. При полінозі, котрий проявляється алергічним ринітом (АР), це застосування інтраназальних глюкокортикостероїдів (ІНГКС) і антигістамінних препаратів (АГП). У разі харчової алергії з ризиком анафілаксії розглядають навчання пацієнта та застосування адреналіну.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

В алергоцентр звернулися батьки з 13-річним хлопцем зі скаргами на закладеність носа, чхання, виділення з носа, сльозотечу з травня по листопад. У період загострення симптоми заважають фізичній активності та сну. Хворіє з дитинства. Харчова алергія на рибу. Вперше ця алергічна реакція була виявлена, коли дитина доторкнулася до риби в маминій тарілці в 6 місяців, набрякли пальчики. Із часом почався обструктивний синдром у разі вдихання парів готової або свіжої риби. Із 8 років з'явилися симптоми АР у серпні. Пацієнт приймав АГП періодично на вимогу. Щороку симптоми посилювалися та стали турбувати вже й у травні-червні. У 10 років батьки стали помічати, що після вживання горіхів дитина скаржиться на пирхоту в горлі. Нещодавно з'явилася алергічна реакція на ківі, яка проявляється свербіжем

у порожнині рота. Неодноразово проводили алергодіагностику екстрактами алергенів, було підтверджено сенсibilізацію до пилку дерев, лугових трав, бур'янів і алергічну реакцію на рибу та горіхи. Останнім часом став турбувати кашель під час контакту з котами.

• Діагностика

Для прик-тестів використовували стандартні набори пилоквих алергенів, які містять в 1 мл 10 000 PNU за стандартною методикою. Під час проведення прик-тестів у пацієнта було виявлено сенсibilізацію до пилку дерев – берези 6×6, тимофіївки 8×7, бур'янів – амброзії 5×7 і полину 7×8, а також до альтернативі 10×7 і алергенів кота 9×6. Позитивний тест контроль-гістамін 6×6. Було проведено FeNo-тест – 30 ppb (N 20 ppb). Астму не виявлено. Для підтвердження сенсibilізації пацієнту рекомендували пройти молекулярну алергодіагностику. За її результатами, істинну алергію виявлено тільки на пилок лугових трав, амброзії, полину й альтернативі. Позитивні тести на березу були зумовлені сенсibilізацією до Bet v 6. Bet v 6, мінорний алерген пилку берези, є білком ізофлавоноредуктази (IFR) з молекулярною масою 35 кДа. Близько 10-15% пацієнтів, які чутливі до пилку берези, мають сенсibilізацію до Bet v 6. Згідно з дослідженнями поширеність чутливості до Bet v 6 може відрізнятися в різних географічних регіонах, залежно від різноманітності протестованої популяції. Пацієнти, котрі мають сенсibilізацію до Bet v 6, можуть страждати від таких алергічних реакцій, як шкірні реакції, респіраторна алергія (астма), шлунково-кишкові реакції, кон'юнктивіт і оральна алергія, пов'язана з пилом (набряк і свербіж язика, губ та/або горла). Bet v 6 демонструє перехресну реакцію з білками різних рослинних продуктів (наприклад, яблуко, морква, банан, груша, персик, нектарин, арахіс, волоський горіх, селера, помідори) та пилом інших дерев або трав (наприклад, японського кедр, тополі, сосни). Є незначна реакція на мажорний алерген бука (перехрест із грабом), наразі ця сенсibilізація не потребує лікування – спостерігаємо. Симптоми АР, які почали турбувати дитину в серпні, були зумовлені насамперед сенсibilізацією до альтернативі – 40,73 Од (рис. 1).

Ідентифікаційний номер пацієнта:

Пациент:

Дата народження:

Ідентифікаційний номер зразка:

ОК код:

Протестовано:

Протестовані алергени:
☒ 295
Метод випробування:

ALEX²

Лікуючий лікар

Додаткова інформація:

Примітка. Внутрішній контроль якості (перевірка достовірності для GD) знаходився в межах допустимого діапазону.

Лабораторний звіт: короткий виклад інформації про досліджувану сенсибілізацію

Пилок

Пилок злаків

Пилок дерев

Пилок бур'янів

Кліщі

Домашні пилові кліщі та комірні кліщі

Бобові культури

Злаки

Спеції

Фрукти

Овочі

Горіхи та насіння

Отрути та комах

Мураха, Бджола, Оса

Тарган

МІКРООРГАНІЗМИ

Цільні та дріжджові гриби

ПРОДУКТИ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Молоко

Яйця

Риба та морепродукти

М'ясо свійських тварин та комах

ЛУПА ТВАРИН

Домашні тварини

Домашня худоба

ІНШІ

Латекс

Фікус

CCD

Паразит

Найвища виміряна концентрація IgE в групі алергенів

< 0,3 kU/L

0,3 - 1 kU/L

1 - 5 kU/L

5 - 15 kU/L

> 15 kU/L

Негативний або невідзначений

Низький рівень IgE

Помірний рівень IgE

Високий рівень IgE

Дуже високий рівень IgE

Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU/L
Олива		Ole e 1	Ole e 1-Family	< 0,10
		Ole e 9	1,3 β Glucanase	< 0,10
Фінкова пальма		Pho d 2	Profilin	< 0,10
Платан кленолистий		Pla a 1	Plant Invertase	< 0,10
		Pla a 2	Polygalacturonase	< 0,10
		Pla a 3	nsLTP	4,71
Тополя чорна (осокир)		Pop n		< 0,10
В'яз		Ulm c		< 0,10
Пилок бур'янів				
Щириця звичайна (амарант)		Ama r		< 0,10
Амброзія полинолиста		Amb a		3,66
		Amb a 1	Pectate Lyase	6,70
		Amb a 4	Plant Defensin	< 0,10
Полин звичайний		Art v		1,40
		Art v 1	Plant Defensin	< 0,10
		Art v 3	nsLTP	9,55
Конопля звичайна (посівна)		Can s		0,18
		Can s 3	nsLTP	1,78
Лобода біла		Che a		< 0,10
		Che a 1	Ole e 1-Family	< 0,10
Переліска однорічна		Mer a 1	Profilin	< 0,10
Настінниця розлога		Par j		0,11
		Par j 2	nsLTP	< 0,10
Подорожник ланцетолистий		Pla l		< 0,10
		Pla l 1	Ole e 1-Family	< 0,10
Курай поташевий		Sal k		< 0,10
		Sal k 1	Pectin Methyltransferase	< 0,10
Кропива		Urt d		< 0,10
Кліщ				
Європейський кліщ домашнього пилу				
Американський кліщ домашнього пилу		Der f 1	Cysteine protease	0,23
		Der f 2	NPC2 Family	< 0,10
Європейський кліщ домашнього пилу		Der p 1	Cysteine protease	< 0,10
		Der p 2	NPC2 Family	< 0,10

Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU/L
Пилок				
Пилок трави				
Циндон пальчатий		Cyn d		0,36
		Cyn d 1	Beta-Expansin	0,94
Пажитниця багаторічна		Lol p 1	Beta-Expansin	10,84
Паспалум		Pas n		0,20
Тимофіївка лучна		Phi p 1	Beta-Expansin	7,25
		Phi p 2	Expansin	< 0,10
		Phi p 5.0101	Grass Group 5/6	< 0,10
		Phi p 6	Grass Group 5/6	< 0,10
		Phi p 7	Polcalcin	< 0,10
		Phi p 12	Profilin	< 0,10
Очерет звичайний		Phr c		0,10
Жито посівне		Sec c-pollen		< 0,10
Пилок дерев				
Акація срібляста (Рід тропічних дерев)		Aca m		0,10
Айлант найвищий		Ail a		< 0,10
Вільха чорна (клепка)		Aln g 1	PR-10	0,14
		Aln g 4	Polcalcin	< 0,10
Береза повисла		Bet v 1	PR-10	< 0,10
		Bet v 2	Profilin	< 0,10
		Bet v 6	Isoflavon Reductase	2,45
Шовковиця палерова		Bro pa		< 0,10
Ліщина		Cor a-pollen		< 0,10
Шовковиця червона		Cor a 1.0103	PR-10	< 0,10
Криптомерія японська		Cry j 1	Pectate Lyase	43,19
Кипарис аризонський		Cup a 1	Pectate Lyase	0,13
Кипарис вічнозелений		Cup s		< 0,10
Бук		Fag s 1	PR-10	0,39
Ясен звичайний (високий)		Fra e		< 0,10
		Fra e 1	Ole e 1-Family	< 0,10
Волоський горіх, пилок		Jug r-pollen		< 0,10
Ялівець мексиканський (гірський кедр – народна назва)		Jun a		< 0,10
Шовковиця червона		Mor r		< 0,10
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна				

Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU/L	
		Der p 5	unknown	0,16	
		Der p 7	Mites, Group 7	< 0,10	
		Der p 10	Tropomyosin	< 0,10	
		Der p 11	Myosin, heavy chain	< 0,10	
		Der p 20	Arginine kinase	< 0,10	
		Der p 21	unknown	< 0,10	
		Der p 23	Peritrophin-like protein domain	< 0,10	
Борошняний кліщ					
Acarus siro		Aca s		< 0,10	
Blomia tropicalis		Blo t 5	Mites, Group 5	< 0,10	
		Blo t 10	Tropomyosin	< 0,10	
		Blo t 21	unknown	< 0,10	
Glycyphagus domesticus		Gly d 2	NPC2 Family	< 0,10	
Lepidoglyphus destructor		Lep d 2	NPC2 Family	< 0,10	
Tyroglyphus putrescentiae		Tyr p		< 0,10	
		Tyr p 2	NPC2 Family	< 0,10	
Пліснява та дріжджі					
Дріжджі					
Malassezia sympodialis		Mala s 5	unknown	< 0,10	
		Mala s 6	Cyclophilin	< 0,10	
		Mala s 11	Mn Superoxid-Dismutase	< 0,10	
Пекарські дріжджі		Sac c		< 0,10	
Пліснява					
Alternaria alternata		Alt a 1	Alt a 1-Family	40,73	
		Alt a 6	Enolase	< 0,10	
Aspergillus fumigatus		Asp f 1	Mitogillin Family	< 0,10	
		Asp f 3	Peroxisomal Protein	< 0,10	
		Asp f 4	unknown	< 0,10	
		Asp f 6	Mn Superoxid-Dismutase	< 0,10	
Cladosporium herbarum		Cla h		< 0,10	
		Cla h 8	Short Chain Dehydrogenase	< 0,10	
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна					

Рис. 1. Результати молекулярної алергодіагностики. Дуже високі рівні IgE (синій рівень) до криптомерії японської, Cry j 1, і Alternaria alternata, Alt a 1. Високі рівні IgE (червоний рівень) до амброзії, полину, пажитниці й тимофіївки

37

- ▼ Перехресна сенсibilізація до PR10 і профіліну: ↑ орального алергічного синдрому та ↓ системних реакцій
- ▼ Перехресна сенсibilізація до полкальцину: ↓ анафілаксії
- ▼ Перехресна сенсibilізація до нікелю: потенційно захисний чинник у разі пов'язаної з неспецифічними LTP контактної кропив'янки
- ▼ Can s 3 як первинний сенсibilізатор: ↓ перехресної реактивності з Pru p 3 (↑ тяжких реакцій)
- ▼ Trі a 14 як первинний сенсibilізатор: ↓ перехресної реактивності з іншими неспецифічними LTP (це причинний алерген у разі залежної від пшениці анафілаксії, що пов'язана з фізичним навантаженням, і астми пекаря)
- ▼ Par j 2, Ole e 7: ↓ системних реакцій
- ▼ Дитинство: ↓ тяжких реакцій



Рис. 2. Фактори та кофактори, що впливають на клінічні прояви алергії на неспецифічні LTP

Виявлено сенсibilізацію до мажорного алергену амброзії (Amb a 1 – 6,70 Од) і до мажорних алергенів лугових трав. У результаті дослідження встановлено сенсibilізацію до Art v 3 – до LTP, що пояснює реакцію на ківі, яка спостерігається у дитини (Act d 10 – 1,45 Од). Виявлено сенсibilізацію й до інших LTP – кукурудза, персик, селера, арахіс, фундук. Поки що реакцій на ці продукти не спостерігається. Проте з огляду на той факт, що LTP термостабільні та можуть спричиняти тяжкі алергічні реакції (від орального алергічного синдрому до анафілаксії), потрібно враховувати всі можливі чинники, що посилюють цю реакцію (рис. 2) [1].

Алергічна реакція на горіхи зумовлена сенсibilізацією не тільки до LTP, а й до запасних білків, що несе в собі загрозу розвитку анафілаксії. Батьки попереджені, що потрібно ретельно стежити за присутністю навіть слідів горіхів у продуктах. Алергічна реакція на рибу зумовлена сенсibilізацією до β -Parvalbumin (рис. 3, 4), який є не тільки харчовим алергеном, а й інгаляційним. Що ми й спостерігаємо в пацієнта.

Нещодавно з'явилася реакція на тварин, зумовлена сенсibilізацією до Uteroglobulin і Lipocalin kota. Виявлена сенсibilізація до Lipocalin собаки є перехресною та поки що не має клінічної значущості (рис. 4).

Діагноз: поліноз, сенсibilізація до пилку лугових трав, бур'янів і альтернатив, алергенів kota, персистивний перебіг, середній ступінь тяжкості. Перехресна харчова алергія, сенсibilізація до LTP фруктів і овочів. Харчова алергія на горіхи (запасні білки) та β -Parvalbumin.

• Лікування

Настанови ARIA рекомендують АГП другого покоління, ІНГКС і комбінацію обох засобів як препарати першого вибору для лікування середньотяжкого та персистивного АР, навіть в одному пристрої [2, 3].

Застосування комбінованих препаратів допомагає уникнути можливих проблем із прихильністю

до призначеної терапії завдяки використанню відразу 2 або 3 молекул лікарських засобів одночасно.

Перевагами використання фіксованої комбінації ІНГКС та ІНАГП у формі назального спрею є: 1) висока ефективність і контроль симптомів у пацієнтів з помірно тяжким або тяжким АР; 2) швидкий початок дії та вплив на весь комплекс симптомів АР; 3) високий профіль безпеки комбінації ІНГКС та ІНАГП у формі назального спрею. Враховуючи все це та з огляду на тривалість загострення (з травня по листопад), пацієнту рекомендовано Ріалтріс по 2 впорскування в кожен ніздрю 2 рази на день. Ріалтріс («Гленмарк Фармасьютикалс ЛТД») – це фіксована комбінація олопатадину гідрохлориду та мометазону фууроату моногідрату у формі назального спрею.

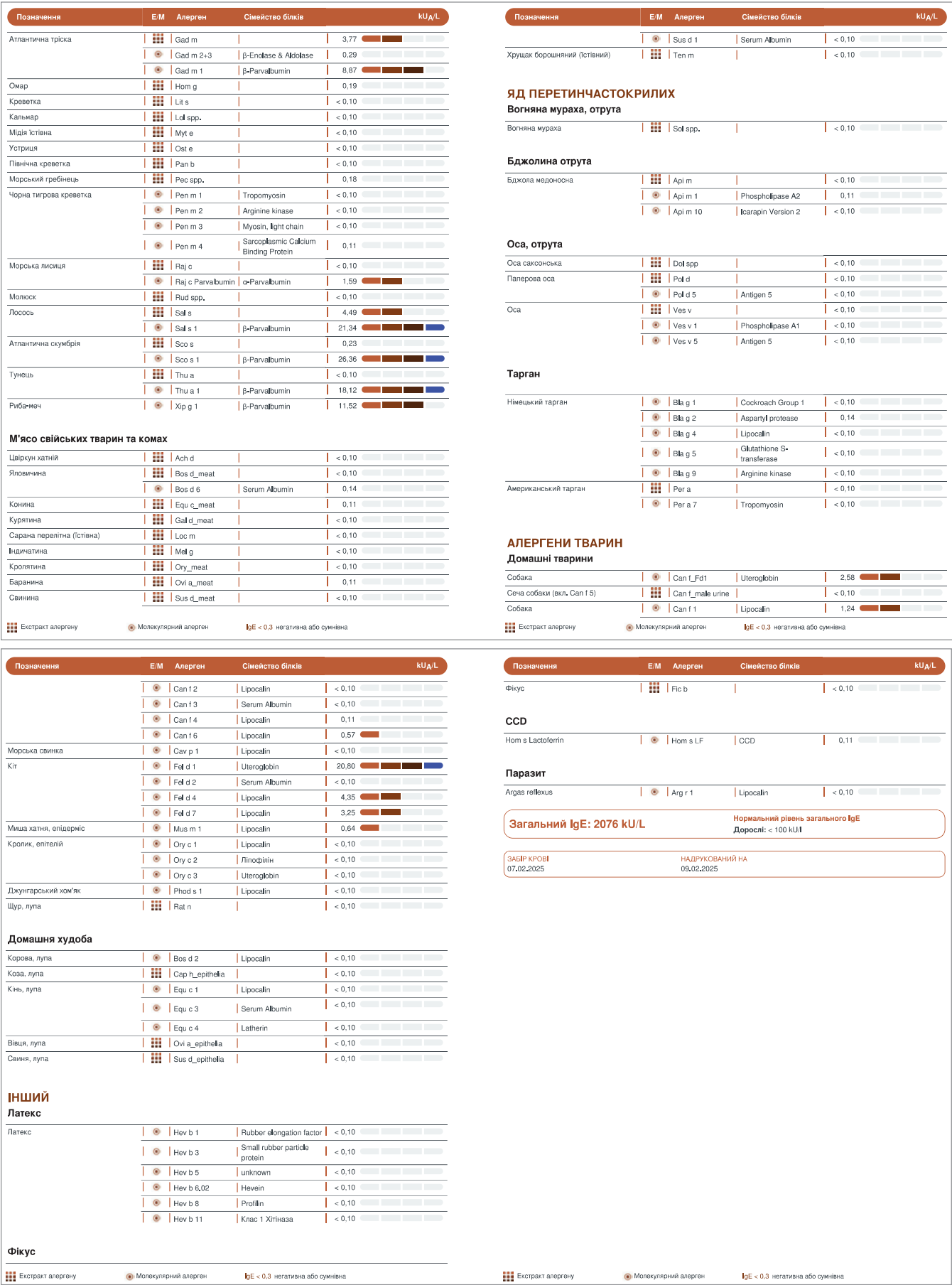
Олопатадин є потужним селективним АГП, який стабілізує опасисті клітини, чинить антагонізм до H_1 -рецепторів гістаміну та блокує патогенетичний шлях індукованої гістаміном продукції запальних цитокінів, перешкоджає розвитку реакцій гіперчутливості в епітеліальних клітинах.

Мометазону фууроат – ІНГКС для місцевого застосування з протизапальними властивостями, що діє шляхом зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами, які присутні в цитоплазмі більшості типів клітин людини, з подальшою транслокацією через ядерну мембрану, взаємодією з іншими ядерними факторами, що дає змогу регулювати транскрипцію генів і синтез білка та досягати пригнічення вивільнення медіаторів алергічних реакцій.

Ефективність препарату Ріалтріс у лікуванні АР було перевірено у 2 подвійно сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях II фази та 3 дослідженнях III фази за участю пацієнтів із сезонним АР у групі, що отримувала фіксовану комбінацію олопатадину/мометазону двічі на добу, та в контрольній групі, що отримувала плацебо. У результаті в усіх 5 дослідженнях спостерігалось

Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU _A /L
Penicillium chrysogenum		Pen ch		< 0,10
ПРОДУКТИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ				
Бобові культури				
Арахіс		Ara h 1	7/8S Globulin	< 0,10
		Ara h 2	2S Albumin	< 0,10
		Ara h 3	11S Globulin	< 0,10
		Ara h 6	2S Albumin	< 0,10
		Ara h 8	PR-10	< 0,10
		Ara h 9	nsLTP	7,06
Нут звичайний		Ara h 15	Олеозин	< 0,10
		Cic a		< 0,10
Соя		Gly m 4	PR-10	< 0,10
		Gly m 5	7/8S Globulin	< 0,10
		Gly m 6	11S Globulin	< 0,10
		Gly m 8	2S Albumin	< 0,10
Сочевиця		Len c		< 0,10
Зелена квасоля		Pha v		< 0,10
Горох		Pis s		< 0,10
Злаки				
Овес		Ave s		< 0,10
Кіноа		Che q		< 0,10
Гречка звичайна		Fag e		0,16
		Fag e 2	2S Albumin	0,23
Ячмінь		Hor v		< 0,10
Насіння люпину		Lup a		< 0,10
Рис		Ory s		< 0,10
Пшона		Pan m		0,16
Жито		Sec c_10ur		< 0,10
Пшениця		Tri a a_T1	Alpha-Amylase Trypsin-Inhibitor	< 0,10
		Tri a 14	nsLTP	< 0,10
		Tri a 19	Omega-5-Gliadin	0,10
Пшениця спелта		Tri s		0,14
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна				
Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU _A /L
Часник		All s		< 0,10
Селера		Api g 1	PR-10	< 0,10
		Api g 2	nsLTP	1,80
		Api g 6	nsLTP	< 0,10
Морква		Dau c		< 0,10
		Dau c 1	PR-10	< 0,10
Картопля		Sol t		< 0,10
Помідор		Sola I		< 0,10
		Sola I 6	nsLTP	< 0,10
Горіхи				
Кешью		Ana o		1,35
		Ana o 2	11S Globulin	< 0,10
		Ana o 3	2S Albumin	0,63
Бразильський горіх		Ber e		< 0,10
		Ber e 1	2S Albumin	< 0,10
Пекан, горіх		Car i		1,30
		Cor a 1,0401	PR-10	< 0,10
		Cor a 8	nsLTP	6,79
		Cor a 9	11S Globulin	0,71
		Cor a 11	7/8S Globulin	0,64
Фундук		Cor a 14	2S Albumin	0,55
		Jug r 1	2S Albumin	2,04
Горіх волосистий		Jug r 2	7/8S Globulin	1,14
		Jug r 3	nsLTP	0,32
		Jug r 4	11S Globulin	1,12
		Jug r 6	7/8S Globulin	< 0,10
Макадамія, горіх		Mac i 2S Albumin	2S Albumin	1,83
		Mac inte		2,28
Фісташка		Pis v 1	2S Albumin	1,30
		Pis v 2	11S Globulin subunit	< 0,10
		Pis v 3	7/8S Globulin	< 0,10
Мигдаль		Pru du		< 0,10
Насіння				
Насіння гарбуза		Cuc p		< 0,10
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна				
Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU _A /L
Кукурудза		Zea m		2,10
		Zea m 14	nsLTP	5,29
Спеції				
Паприка		Cap a		< 0,10
Кимін звичайний		Car c		< 0,10
Орегано		Ori v		< 0,10
Петрушка		Pet c		< 0,10
Аніс		Pim a		< 0,10
Гриця		Sin		< 0,10
		Sin a 1	2S Albumin	< 0,10
Фрукти				
Ківі		Act d 1	Cysteine protease	< 0,10
		Act d 2	TLP	< 0,10
		Act d 5	Kiwelin	< 0,10
		Act d 10	nsLTP	1,45
Папайя		Car p		< 0,10
Апельсин		Cit s		< 0,10
Диня		Cuc m 2	Profilin	< 0,10
Іюжир		Fic c		< 0,10
Полуниця		Fra a 1+3	PR-10+LTP	4,76
Яблуко		Mal d 1	PR-10	< 0,10
		Mal d 2	TLP	0,10
		Mal d 3	nsLTP	4,78
Манго		Man i		< 0,10
Банан		Mus a		< 0,10
Авокадо		Pers a		< 0,10
Вишня		Pru av		< 0,10
Персик		Pru p 3	nsLTP	8,83
Груша		Pyr c		< 0,10
Чорниця		Vac m		< 0,10
Виноград		Vit v 1	nsLTP	2,75
Овочі				
Цибуля		All c		< 0,10
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна				
Позначення	Е/М	Алерген	Сімейство білків	kU _A /L
Соняшник, насіння		Hel a		1,27
Мак		Pap s		1,44
		Pap s 2S Albumin	2S Albumin	0,92
Кунжут		Ses i		0,22
		Ses i 1	2S Albumin	0,33
Насіння пажитника		Tri fo		< 0,10
ПРОДУКТИ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ				
Молоко				
Коров'яче молоко		Bos d_milk		< 0,10
		Bos d 4	α-Lactalbumin	< 0,10
		Bos d 5	β-Lactoglobulin	< 0,10
		Bos d 8	Casein	< 0,10
Верблюдець молоко		Cam d		< 0,10
Козяче молоко		Cap h_milk		< 0,10
Кобиляче молоко		Equ c_milk		< 0,10
Овоче молоко		Ovi a_milk		< 0,10
Яйце				
Яєчний білок		Gal d_white		< 0,10
Яєчний жовток		Gal d_yolk		< 0,10
Яєчний білок		Gal d 1	Ovomucoid	0,10
		Gal d 2	Ovalbumin	< 0,10
		Gal d 3	Ovotransferrin	< 0,10
		Gal d 4	Lysozym C	0,25
Яєчний жовток		Gal d 5	Serum Albumin	< 0,10
Морепродукти				
Anisakis simplex		Ani s 1	Kunitz Serin Protease Inhibitor	< 0,10
		Ani s 3	Tropomyosin	< 0,10
Краб		Chi spp.		< 0,10
Оселедець атлантичний		Cku h		3,50
		Cku h 1	β-Parvalbumin	22,67
Креветка піщана		Cra c 6	Тропонін C	< 0,10
Короп		Cyp c 1	β-Parvalbumin	22,30
Екстракт алергену Молекулярний алерген IgE < 0,3 негативна або сумнівна				

Рис. 3. Результати молекулярної алергодіагностики. Дуже високі рівні IgE (синій рівень) до антигенів оселедця та коропа, β-Parvalbumin



статистично значуще покращення стану пацієнтів за даними опитувальників rTNSS (загальна оцінка тяжкості назальних симптомів) та iTNSS (миттєва оцінка загальних назальних симптомів).

Вторинні кінцеві точки, що вимірювалися в кожному клінічному дослідженні, склалися з рефлекторної загальної оцінки очних симптомів (rTOSS), миттєвої загальної оцінки очних симптомів (iTOSS) та опитувальника якості життя RQLQ(S) при ринокон'юнктивіті. Було встановлено, що в усіх 5 клінічних дослідженнях застосування фіксованої комбінації олопатадину/мометазону також значно покращувало очні симптоми [4-8].

Комбінація ІНАГП другого покоління олопатадину 600 мкг та ІНГКС мометазону фууроату 25 мкг у фіксованій дозі є дієвим засобом для лікування пацієнтів з інтермітивною та персистивною формами АР,

що забезпечує швидкий і тривалий контроль симптомів і сприяє покращенню якості життя пацієнтів [4]. Перевагою застосування цього комбінованого препарату є й швидкий початок дії – вже через 15 хвилин після інтраназального введення [9].

Також пацієнту було рекомендовано проводити елімінацію алергену зі слизової оболонки носа за допомогою сольових розчинів протягом усього періоду цвітіння. У разі розвитку тяжкої алергічної реакції на харчові алергени – адреналін (Епіпен). Сувору елімінаційну дієту (риба, горіхи). Відстежувати прояви алергії на продукти, до яких виявлено сенсibilізацію. За розвитку клінічних симптомів виключити їх зі вживання в будь-якому вигляді (сирі та термічно оброблені). Розглянути можливість алергеноспецифічної імунотерапії в динаміці.

Література

1. Ridolo E., Barone A., Ottoni M., et al. Factors and co-factors influencing clinical manifestations in nsLTPs allergy: between the good and the bad. *Front. Allergy*. 2023; 4: 1253304. doi: 10.3389/falgy.2023.1253304.
2. Klimek L., Klimek F., Bergmann C., et al. Efficacy and safety of the combination nasal spray olopatadine hydrochloride-mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. *Allergo J. Int.* 2024; 33: 9-19. doi: 10.1007/s40629-023-00282-5.
3. Klimek L., Bachert C., Pfaar O., et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol. Select.* 2019; 3 (1): 22-50. doi: 10.5414/ALX02120E.
4. Lim L., Lipari M., Kale-Pradhan P. Intranasal olopatadine-mometasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Pharmacother.* 2023; 57 (5): 570-578. doi: 10.1177/10600280221124230.
5. Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (2): 160-166.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.10.011.
6. Gross G.N., Berman G., Amar N.J., Caracta C.F., Tantry S.K. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (6): 630-638.e3. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.017.
7. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (4): 261-272. doi: 10.2500/aap.2019.40.4223.
8. Segall N., Prenner B., Lumry W., Caracta C.F., Tantry S.K. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (5): 301-310. doi: 10.2500/aap.2019.40.4233.
9. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 152 (2): 197-206. doi: 10.1177/0194599814562166.

ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ	ПИЛОК ДЕРЕВ	ПИЛОК ЛУГОВИХ ТРАВ	АМБРОЗІЯ	ПОЛИН	ЛАТЕКС
ФРУКТИ					
ЯБЛУКО					
АБРИКОС					
ПОЛУНИЦЯ					
ВИШНЯ					
КІВІ					
ДИНЯ					
НЕКТАРИН					
КАВУН					
АВОКАДО					
ПАПАЙЯ					
БАНАН					
АПЕЛЬСИН					
ПЕРСИК					
ГРУША					
СЛИВА					
ІНЖИР					
МАНГО					
ЛІЧИ					
МАК					
ВИНОГРАД					
ОВОЧІ					
ПЕРЕЦЬ					
МОРКВА					
СЕЛЕРА					
ПАСТЕРНАК					
КАРТОПЛЯ					
ПОМІДОР					
КАБАЧКИ					
ФЕНХЕЛЬ					
ОГІРКИ					
ЦУКІНІ					
БОБОВІ					
КВАСОЛЯ					
СОЯ					
ГОРОХ					
СОЧЕВИЦЯ					
ТРАВИ І СПЕЦІЇ					
АНІС					
РОМАШКА					
КМИН					
КОРІАНДР					
ЦИКОРІЙ					
КРІП					
ПЕРЕЦЬ (ЗЕЛЕНИЙ)					
ГІБІСКУС					
ПЕТРУШКА					
КІНЗА					
ЗІРА					
САЛАТ ЛАТУК					
ШПИНАТ					
АРТИШОК					
ГОРІХИ І НАСІННЯ					
МИГДАЛЬ					
ВОЛОСЬКИЙ ГОРІХ					
ФУНДУК					
АРАХІС					
НАСІННЯ СОНЯШНИКУ					
КАШТАН					
ЗЛАКИ					
ПШЕНИЦЯ (МУКА)					
КУКУРУДЗА					

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

*Поліпшення симптомів АР та показників
якості життя порівняно з плацебо
($p < 0,05$)*^{1,4}



"Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРІС". Склад: діючі речовини: олопатадину гідрохлорид і мометазону фуруат; 1 доза містить олопатадину гідрохлориду 665 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуруату моногідрату еквівалентно мометазону фуруату 25 мкг; Лікарська форма. Спрей назальний дозований, суспензія. Клінічні характеристики. Показання. Сезонний алергічний риніт. Протипоказання. Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуруату або до інших компонентів препарату. Наявність неліквованої локалізованої інфекції слизової оболонки носової порожнини. Через гальмівний вплив кортикостероїдів на загоєння ран пацієнти, які нещодавно перенесли виразки носової перегородки, хірургічне втручання на носі або травму носа, не повинні застосовувати препарат Ріалтрис до повного одужання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Спеціальних досліджень дії препарату Ріалтрис у період вагітності або годування груддю не проводилося. Ріалтрис слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Застосування у період годування груддю. Невідомо, чи потрапляє олопатадину гідрохлорид та мометазону фуруат у грудне молоко людини. Ріалтрис жінкам, що годують груддю слід застосовувати лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. Спосіб застосування та дози. Препарат призначений тільки для інтраназального застосування. Дорослі і діти віком від 12 років: рекомендована доза становить 2 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на добу. Діти. Немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування препарату дітям віком до 12 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії. Побічні реакції. Дані з безпеки, описані нижче, відображають застосування препарату Ріалтрис у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку нервової системи: дисгевзія – часто; запаморочення, в'ялість, сонливість, тривожність, безсоння – нечасто. Інфекції та інвазії: фарингіт, інфекції дихальних шляхів – нечасто. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, сухість у носі, дискомфорт у носі, подразнення горла, свистяче дихання – нечасто. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, дискомфорт в животі, блювання – нечасто. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, контактний дерматит – нечасто. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гленмарк Фармасьотикал Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Блок III, село Кішанпур, Бадді-Налагарх Роуд, текхіл Бадді, р-н Солан, Х.П. 173 205, Індія Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01; Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020; Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025 Інформація підготовлена: серпень 2020 року. Інформація про лікарський засіб надається для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про препарат знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. 1. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ріалтрис. Реєстраційне посвідчення: UA/18235/01/01 Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Gross GN et al Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:630-638. 3. Hampel FC et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(4):261-272. 4. Segall N et al Allergy Asthma Proc 2019; 40(5):301-310.

glenmark
A new way for a new world

ІННОВАЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ДАЙДЖЕСТ НОВІТНІХ МІЖНАРОДНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РУПАТАДИНУ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Відповідно до сучасних рекомендацій препаратами вибору в пацієнтів з алергічними захворюваннями є антигістамінні препарати II покоління (АГП II), окремі представники яких можуть виявляти різні ефекти та суттєво відрізняються один від одного [1].

Рупатадин – інноваційний представник АГП II, що чинить різноспрямовані фармакологічні ефекти та є єдиною молекулою у світі, яка на додаток до антигістамінної дії здатна інгібувати фактор активації тромбоцитів (ФАТ). Попри те що історія застосування рупатадину налічує вже 20 років, можливості молекули продовжують вивчати в провідних дослідних установах різних країн світу.

РУПАТАДИН – ІННОВАЦІЙНИЙ АГП II

Рупатадин є першим і єдиним неседативним АГП II тривалої дії, який разом із селективною антагоністичною активністю проти периферичних гістамінових рецепторів H_1 має підтверджену анти-ФАТ-активність. Останнє є вкрай важливим, оскільки алергічне запалення супроводжується синтезом ФАТ, який належить до гуморальних медіаторів запалення та може індукувати формування уртикарій і свербіж навіть без участі гістаміну, незалежно від дегрануляції тучних клітин. Рупатадин має протиалергічні властивості, як-от інгібування дегрануляції тучних клітин, а також вивільнення цитокінів, зокрема факторів некрозу пухлин у тучних клітинах і моноцитах людини [2].

Ефективність рупатадину для лікування алергічного риніту (АР) і хронічної ідіопатичної кропив'янки (ХІК) досліджувалася в дорослих і підлітків (віком від 12 років) у численних рандомізованих контрольованих дослідженнях, що показали швидкий початок дії та хороший профіль безпеки навіть у тривалі періоди лікування протягом року.

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПЕРОРАЛЬНИХ АГП ПРИ АР: РЕЗУЛЬТАТИ МЕТААНАЛІЗУ

Ефективність рупатадину й інших пероральних АГП при АР нещодавно було досліджено в систематичному огляді та мережевому метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що мав на меті оцінити, які вид і дозування АГП є ефективнішими

для полегшення симптомів пацієнтів [2]. Загалом на підставі стратегії пошуку було ідентифіковано 1853 публікації, після перевірки яких відповідно до критеріїв включення/виключення та видалення дублікатів, до метааналізу було залучено 18 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю учасників 9419.

Усі АГП перевершували плацебо щодо зменшення симптомів. Зокрема, всі АГП були кращими за плацебо щодо зниження закладеності носа, а розмір ефекту був найбільшим для рупатадину 10 і 20 мг. Фексофенадин 180 мг був ефективнішим за фексофенадин 120 мг, цетиризин 10 мг і лоратадин 10 мг. Не було суттєвої різниці в ефективності між левоцетиризином 5 мг і лоратадином 10 мг, водночас останній був гіршим порівняно з іншими методами лікування (табл.).

Що стосується зменшення ринореї, то розмір ефекту був найбільшим для рупатадину (10 і 20 мг). Рупатадин 20 мг був ефективнішим за ебастин (10 і 20 мг), фексофенадин 120 мг, дезлоратадин 5 мг і лоратадин 10 мг.

Рупатадин 10 мг, ебастин 20 мг, фексофенадин 120 мг і дезлоратадин 5 мг також продемонстрували кращий ефект, ніж лоратадин 10 мг.

Щодо зменшення свербіння в носі, то кращий ефект продемонстрував рупатадин (10 і 20 мг). У порівнянні АГП як рупатадин 20 мг, так і фексофенадин 180 мг показали кращі результати, ніж фексофенадин 120 мг, цетиризин 10 мг і лоратадин 10 мг. Ебастин 20 мг також показав кращі результати, ніж лоратадин 10 мг.

ТАБЛИЦЯ. Результати мережевого метааналізу щодо зниження загальної оцінки симптомів і зменшення оцінки закладеності носа для АГП та плацебо (статистично значущі результати виділено курсивом) [2]

Рупатадин 10 мг	0,88 (0,78-0,98)	1,03 (0,87-1,22)	1,02 (0,88-1,17)	1,09 (0,98-1,21)	1,07 (0,96-1,19)	1,20 (0,89-1,57)	1,09 (0,98-1,21)	1,03 (0,90-1,18)	1,18 (1,05-1,33)	1,20 (1,08-1,34)
0,54 (0,33-0,88)	Рупатадин 20 мг	1,17 (1,02-1,40)	1,16 (1,05-1,34)	1,24 (1,11-1,39)	1,22 (1,09-1,36)	1,37 (1,07-1,71)	1,24 (1,11-1,39)	1,18 (1,02-1,36)	1,35 (1,19-1,53)	1,37 (1,22-1,54)
1,59 (0,93-2,72)	2,93 (1,54-5,55)	Ебастин 10 мг	0,99 (0,85-1,14)	1,06 (0,92-1,22)	1,04 (0,90-1,19)	1,17 (0,86-1,43)	1,06 (0,92-1,22)	1,02 (0,85-1,18)	1,15 (1,02-1,32)	1,17 (1,02-1,35)
1,20 (0,74-1,93)	2,21 (1,23-3,94)	0,75 (0,47-1,21)	Ебастин 20 мг	1,07 (0,98-1,18)	1,05 (0,96-1,15)	1,18 (0,90-1,39)	1,07 (0,98-1,18)	1,01 (0,89-1,15)	1,16 (1,07-1,27)	1,18 (1,08-1,30)
1,34 (0,92-1,96)	2,47 (1,49-4,08)	0,84 (0,53-1,34)	1,12 (0,78-1,61)	Фексо- фенадин 120 мг	0,98 (0,98-0,98)	1,11 (0,84-1,42)	1,03 (0,92-1,12)	0,95 (0,87-1,03)	1,09 (1,03-1,14)	1,11 (1,11-1,11)
1,27 (0,83-1,94)	2,34 (1,37-3,99)	0,80 (0,48-1,33)	1,06 (0,69-1,62)	0,95 (0,72-1,24)	Фексо- фенадин 180 мг	1,13 (0,88-1,47)	1,02 (1,02-1,02)	0,97 (0,89-1,05)	1,11 (1,05-1,17)	1,13 (1,13-1,13)
1,14 (0,67-1,94)	2,09 (1,12-3,92)	0,71 (0,39-1,31)	0,95 (0,55-1,62)	0,85 (0,54-1,33)	0,89 (0,55-1,46)	Левоце- тиризин 5 мг	0,90 (0,78-1,13)	0,86 (0,73-1,19)	0,98 (0,87-1,32)	1,09 (1,02-1,20)
1,13 (0,75-1,70)	2,08 (1,23-3,53)	0,71 (0,41-1,22)	0,94 (0,59-1,50)	0,84 (0,59-1,20)	0,89 (0,61-1,30)	0,99 (0,59-1,68)	Цетири- зин 10 мг	0,95 (0,87-1,03)	1,09 (1,03-1,14)	1,11 (1,11-1,11)
1,15 (0,72-1,83)	2,12 (1,18-3,79)	0,72 (0,41-1,27)	0,96 (0,59-1,57)	0,86 (0,58-1,28)	0,90 (0,58-1,40)	1,01 (0,59-1,74)	1,02 (0,63-1,63)	Дезло- ратадин 5 мг	1,15 (1,04-1,27)	1,17 (1,07-1,27)
1,97 (1,32-2,94)	3,62 (2,15-6,10)	1,38 (1,08-1,79)	1,64 (1,18-2,29)	1,47 (1,16-1,85)	1,55 (1,12-2,15)	1,73 (1,08-2,77)	1,74 (1,19-2,56)	1,71 (1,13-2,60)	Лората- дин 10 мг	1,08 (1,02-1,16)
3,59 (2,56-5,03)	6,61 (4,12-10,59)	2,26 (1,45-3,51)	3,00 (2,13-4,22)	2,68 (2,23-3,22)	2,82 (2,17-3,68)	3,16 (2,09-4,77)	3,18 (2,30-4,39)	3,12 (2,20-4,44)	1,82 (1,46-2,28)	Плацебо

Усі АГП були кращими за плацебо щодо усунення очних симптомів (найбільший ефект продемонстрував рупатадин 10 і 20 мг), а також щодо зменшення чхання (найкращі показники зафіксовано для рупатадину 20 мг і левоцетиризину 5 мг).

Ранжування АГП за всіма досліджуваними показниками відповідно до їхніх кумулятивних кривих показало, що рупатадин 10 і 20 мг виявився найкращим методом лікування щодо загального усунення симптомів, а також закладеності носа, ринореї й очних симптомів. До того ж рупатадин 20 мг і левоцетиризин 5 мг були двома найкращими методами лікування для зменшення свербіння в носі та чхання, тоді як лоратадин 10 мг був найгіршим за всіма показниками зниження симптомів, окрім плацебо.

Отже, рупатадин є найефективнішим засобом для покращення загальних симптомів, а також закладеності носа, ринореї й очних симптомів у пацієнтів з АР.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА РУПАТАДИНУ В ЛІКУВАННІ ЦІЛОРІЧНОГО АР: БАГАТОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В СХІДНІЙ АЗІЇ

Ефективність рупатадину для лікування АР було підтверджено численними клінічними дослідженнями, однак відзначається їх брак в азійському регіоні. Південнокорейські дослідники оцінили безпеку й ефективність рупатадину в лікуванні пацієнтів із цілорічним АР [3].

Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване порівняльне дослідження передбачало застосування рупатадину фумарату, бепотастину безилату або плацебо протягом 4 тижнів. Основні параметри ефективності включали ранкове та вечірнє зменшення симптомів порівняно з початковим рівнем.

Рупатадин продемонстрував значне зменшення симптомів під час ранкового та вечірнього оцінювання як загальних, так і назальних симптомів порівняно з плацебо (рис. 1).

Порівняно з бепотастином рупатадин продемонстрував істотніше зменшення ранкових симптомів через 4 тижні. Коли окремі симптоми оцінювали за допомогою 12-годинного рефлексивного середнього щоденного бала симптомів, рупатадин показав кращу ефективність, аніж плацебо, щодо чхання ($p=0,016$) і ринореї ($p=0,097$). Рівень побічних ефектів не мав статистичної значущості.

Дослідники дійшли висновку, що рупатадин є безпечним і ефективним варіантом лікування для азійських пацієнтів із цілорічним АР.

РУПАТАДИН У РАЗІ ХІК: ЗАСТОСУВАННЯ НА ВИМОГУ ПРОТИ ЩОДЕННОГО

Неседативні H_1 -АГП є найчастіше використовуваним методом лікування ХІК. Багато пацієнтів використовують їх як терапію на вимогу, а не як підтримувальне лікування. Група дослідників департаментів

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг

Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл

- ✓ Швидка подвійна дія (анти-Н1 і анти-ФАТ)
- ✓ Доведено безпечний, у тому числі для дітей
- ✓ Прийом 1 раз на добу

Інформація про лікарські засоби Рупафін (Р.П. UA/18949/01/01 від 10.09.2021, Р.П. UA/20493/01/01 від 17.06.2024) для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби Рупафін, у тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкції для медичного застосування, які містяться на <http://www.drts.com.ua/>.
1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. 2. Matti R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol.136, No. 8. P.796-800. 3. Donato E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 4. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. Allergy. 1998;53(Suppl):131. 5. Vuurman E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007;22(5):299-307. 6. Barbano MJ et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004;50:311-321. 7. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al., Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24(2): 144-50. 8. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(1):55-61. 9. Izquierdo I, Potter P, Maspero J, et al. Rupatadine oral solution improves rhino-conjunctive symptoms control in children with 6-11 years weighing >25 kg with persistent allergic rhinitis. Clin Trans Allergy. 2013;3(Suppl 2):P33. 10. Gontz Jec-41. et V et al. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. Expert Opin on Drug Safety. 2016. Vol. 15, no. 10, 1439-1448

ZENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

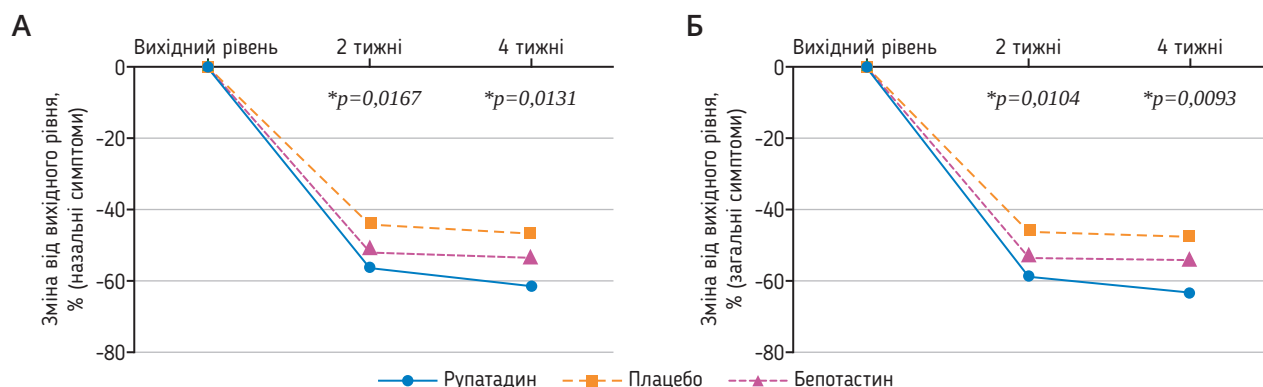


Рис. 1. Ефективність рупатадину порівняно з бепотастином і плацебо через 2 та 4 тижні щодо усунення назальних (А) і загальних симптомів цілорічного (Б) АР [3]

Примітка. * р-значення рупатадину порівняно з плацебо.

фармакології та алергології провідних університетів Німеччини й Іспанії нещодавно вивчили ефективність і безпеку застосування рупатадину на вимогу проти щоденного при ХІК у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [4].

Дорослі пацієнти були рандомізовані для приймання 10 мг рупатадину 1 раз на добу або 10 мг рупатадину щодня. На 4-му тижні, якщо пацієнти не мали повної відповіді, вони переходили на щоденне приймання рупатадину 20 мг. Основними результатами були активність захворювання та його контроль, а також якість життя.

Активність захворювання та якість життя на 4-му тижні суттєво покращилися в пацієнтів, які отримували щоденне лікування рупатадином. Підвищення дози рупатадину не покращило середньої активності захворювання, але кількість тих, хто повністю відповів на лікування, зросла після підвищення дози з 5 до 22% (рис. 2).

На початковому рівні пацієнти в групах терапії на вимогу та щоденного лікування мали ідентичний щотижневий показник активності кропив'янки (ПАК-7). На 4-му тижні середнє значення ПАК-7 значно

покращилося в групі щоденного лікування порівняно з групою на вимогу (10,0 проти 18,6; $p=0,001$) (рис. 2). Якість життя, пов'язана з ХІК, також значно покращилася при щоденному лікуванні рупатадином порівняно з терапією на вимогу.

Загалом отримані результати продемонстрували: щоденне лікування рупатадином набагато краще впливає на перебіг ХІК та якість життя пацієнтів порівняно з лікуванням на вимогу.

ДОСЛІДЖЕННЯ РУПАТАДИНУ OFF-LABEL: ЩО НОВОГО?

Застосування АГП II off-label (поза офіційними показаннями, дозволеними регуляторними органами) в різних вікових групах, дозах або в певних популяціях дуже поширене при багатьох алергічних, аутоімунних і дерматологічних захворюваннях. І рупатадин, що є багатонадійною молекулою свого класу, не є винятком: його використання off-label ґрунтується на широкому практичному призначенні цієї сполуки протягом останніх 20 років [5].

Зокрема, клінічні випадки та клінічні випробування підтверджують доцільність призначення

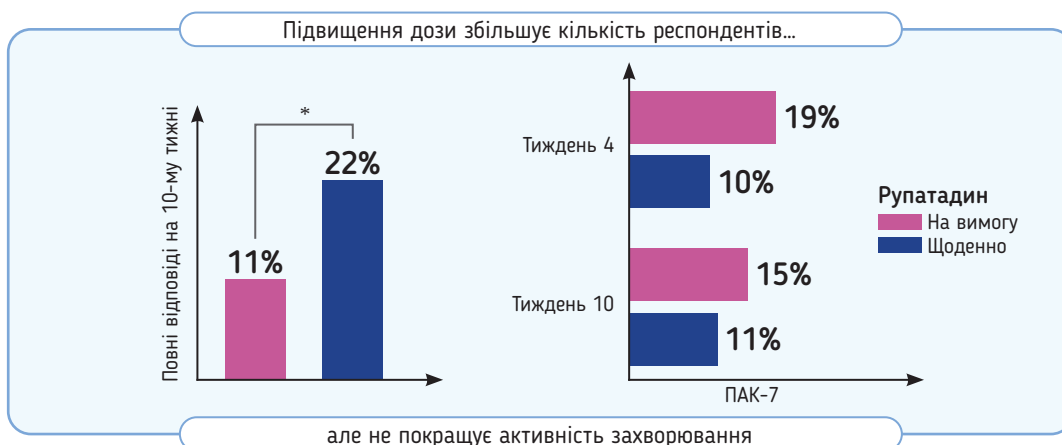


Рис. 2. Відповідь на лікування при підвищенні дози рупатадину й активність захворювання в групах рупатадину на вимогу та щоденно [4]

рупатадину пацієнтам з ринокон'юнктивітом, харчовою алергією, розладами активації тучних клітин, а також як симптоматичного лікування багатьох дерматологічних та/або системних захворювань, за яких хронічний свербіж є основним симптомом (рубцева та нерубцева алопеція, акне, хвороба Дар'є, еозинофільні дерматози, паранеопластичні дерматози, псоріаз, лишай, променевий дерматит тощо) [5].

Нещодавно АГП II було оцінено як потенційні інгібітори SARS-CoV-2 РНК-залежної РНК-полімерази. Незважаючи на те що проти коронавірусу SARS-CoV-2 проводилися масштабні заходи щодо вакцинації, відсутність схваленого Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) протівірусного засобу зробила перепрофілювання препаратів важливим підходом для реагування

на надзвичайні ситуації під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Використовуючи методи молекулярного докінгу (моделювання), науковці дослідили взаємодію між блокаторами рецепторів гістаміну H_1 і РНК-залежною РНК-полімеразою (RdRp) – ключовим ферментом, що бере участь у реплікації вірусу. Результати продемонстрували, що серед усіх проаналізованих АГП II рупатадин, а також біластин, фексофенадин, монтелукаст, зафірлукаст і мізоластин можуть ефективно зв'язуватися та пригнічувати RdRp, потенційно зупиняючи реплікацію вірусу [6].

Безперечно, додаткові, добре сплановані дослідження дадуть змогу краще вивчити різнобічні терапевтичні можливості рупатадину в лікуванні різних категорій пацієнтів.

Література

1. Linton S., et al. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023; 131 (4): 412-420.
2. Hong D., et al. Efficacy of different oral H1 antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2023; 89 (4): 101272. doi: 10.1016/j.bjorl.2023.03.009.
3. Won T.B., et al. Efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of perennial allergic rhinitis: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled, bridging study in Koreans. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2024; 42 (4): 346-353. doi: 10.12932/AP-201220-1019.
4. Weller K., et al. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized trial. *Allergy*. 2024; 79 (1): 93-103. doi: 10.1111/all.15854.
5. Izquierdo I., et al. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review. *Drugs Context*. 2024; 13: 2023-9-5. doi: 10.7573/dic.2023-9-5.
6. Hamdan M., et al. In silico evaluation of H1-antihistamine as potential inhibitors of SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: repurposing study of COVID-19 therapy. *Turk. J. Pharm. Sci*. 2025; 21 (6): 566-576. doi: 10.4274/tips.galenos.2024.49768.

ТРИВОГА ТА ДЕПРЕСІЯ: ПОШИРЕНІ КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСІТІ Й АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

Підготувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Хронічний риносинусит (ХРС) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, що характеризується запаленням пазух і слизової оболонки носа протягом принаймні 12 тижнів поспіль. ХРС стає дедалі поширенішим у первинній медичній допомозі та практиці оториноларингології. Розрахункова поширеність ХРС коливається від 5,5% у Бразилії до 28% в Ірані, 8% у Китаї, 11% у Південній Кореї, від 4,8 до 12% у США та 16% у Нідерландах, зважаючи лише на епідеміологічні критерії оцінювання симптомів Європейського погоджувального документа щодо лікування риносинуситу та поліпів носа (EPOS). ХРС спричиняє значне навантаження на суспільство й систему охорони здоров'я з погляду прямих і непрямих витрат [1].

Алергічний риніт (АР) є надзвичайно поширеною хворобою, яка вражає щонайменше 10-20% дорослого населення. АР – найчастіша форма неінфекційного риніту, що пов'язана з імунною реакцією проти алергенів за участю імуноглобуліну Е (IgE). Оскільки слизова оболонка продовжується в навколосинових пазухах, застій в отворах може призвести до риносинуситу, який не існує без риніту, тому АР може бути частиною алергічного риносинуситу із симптомами, аналогічними до симптомів гострого та хронічного риносинуситу. Існує значний перехрест симптоматики ХРС й АР, і погіршення перебігу АР може спричинити загострення ХРС. Пов'язаними з алергією формами ХРС є алергічний грибовий риносинусит і алергічне захворювання центральних компартментів [2].

Як ХРС, так і АР можуть співіснувати одночасно, причому обидві хвороби асоційовані з тривогою та депресією. У пацієнтів з ХРС виявляють вищі рівні тривожності та депресії, незважаючи на те що ці стани часто бувають не діагностованими. Супутня депресія зумовлює як вищу частоту, так і посилення тяжкості симптомів, особливо при ХРС без назальних поліпів (ХРСБНП), а також недостатню ефективність лікування. Пацієнти із супутньою депресією повідомляють про погіршення якості життя, пов'язане зі здоров'ям, як до, так і після лікування ХРС. Депресія є чинником ризику вираженого загострення ХРС [2].

Тривога та депресія часто поєднуються між собою, причому до 67% людей з тяжкою депресією відповідають критеріям тривоги. Депресія

та тривога впливають на сприйняття хвороби пацієнтами, що призводить до посилення симптомів і дистресу. Це може пояснити, чому об'єктивні результати назальної ендоскопії та оцінювання даних комп'ютерної томографії синусів часто погано корелюють з фактичними симптомами, про які повідомляють пацієнти. Зважаючи на негативний вплив депресії на пацієнтів з ХРС, важливо проводити серед них скринінг на невиявлену депресію [1].

При проведенні метааналізу 32 досліджень із залученням 56 933 пацієнтів встановлено, що поширеність симптомів депресії в пацієнтів з ХРС становить 24,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 21,3-28,1%), а поширеність симптомів тривоги при ХРС становить 29,7% (95% ДІ 19,3-40,2%). Аналіз підгруп представлено в таблиці [1].

Це дослідження показало, що поширеність симптомів депресії вища в пацієнтів з ХРСБНП, ніж у пацієнтів з ХРС з назальними поліпами (ХРСЗНП). Пацієнти з ХРСЗНП можуть відчувати серйозніші симптоми закладеності носа й аносії, тоді як пацієнти з ХРСБНП можуть відчувати сильніший головний біль. Відповідно до систем візуалізації та ендоскопічної класифікації назальні поліпи, безсумнівно, спричиняють серйозніші об'єктивні симптоми. Однак для багатьох захворювань, включно з ХРС, об'єктивні симптоми не відображають повного тягара захворювання, котре відчуває окремий пацієнт. Пацієнти з ХРСБНП відчувають більший тягар захворювання та мають гіршу загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям, порівняно з тими, хто має ХРСЗНП. Це може пояснити вищу поширеність

ТАБЛИЦЯ. Поширеність симптомів депресії в пацієнтів з ХРС [1]

Ознака	Поширеність, %	95% ДІ, %
ХРСБНП	26,2	21,9-30,5
ХРСЗНП	20	15,9-24
Жіноча стать	36,1	25,3-46,9
Чоловіча стать	24,3	12,1-36,6
Вік ≤50 років	29,8	21,3-38,2
Вік >50 років	22,1	17,1-27
Шкала ендоскопічної оцінки Ланда-Кеннеді ≤6 балів	46,1	28,5-63,8
Шкала ендоскопічної оцінки Ланда-Кеннеді >6 балів	16,5	10,5-22,5
Супутня астма	32	15-49,1
Супутня алергія	35,4	17-53,8
Операції на пазухах в анамнезі	48,1	20,7-75,6

симптомів депресії в пацієнтів з ХРСБНП, ніж у пацієнтів з ХРСЗНП [1].

Поширеність симптомів депресії вища в пацієнтів з ХРС з ендоскопічною оцінкою за шкалою Ланда-Кеннеді ≤6 порівняно з пацієнтами з оцінкою >6. Ця ситуація, мабуть, пояснюється відсутністю кореляції між суб'єктивними симптомами й об'єктивними показниками тяжкості ХРС. Отримані дані свідчать про те, що скарги, особливо в пацієнтів з коморбідною депресією та тривогою, і дані шкали оцінювання симптомів SNOT-22 для ХРС гірше корелюють з об'єктивними показниками, як-от комп'ютерна томографія або ендоскопія носа. Психологічні розлади та чинники довкілля можуть впливати на сприйняття симптомів ХРС. Молодші учасники мали більшу поширеність симптомів депресії. Це узгоджується з висновками інших дослідників, що молоді люди частіше мають гірші показники SNOT-22 і вищі показники депресії та болю, а вищі показники SNOT-22 були сильно й незалежно пов'язані з показниками депресії та болю. У деяких літературних джерелах, навпаки, літній вік є чинником високого ризику розвитку депресії в пацієнтів з ХРС [1].

Симптоми депресії частіше трапляються в жінок, аніж у чоловіків. Велика кількість літературних джерел припускає, що запалення впливає на механізми депресії. Порівняно з чоловіками жінки можуть бути більш сприйнятливими до емоційних і поведінкових змін, спричинених запаленням, і більш схильними до емоційних симптомів у відповідь на запалення [1].

Також відомо, що ХРС впливає на здоров'я дітей. Порівняно з ХРС у дорослих ХРС у дітей має унікальні характеристики. Тому особливу увагу варто приділяти фізичному та психологічному догляду за дітьми з ХРС. Дослідження показали: такі

діти мають значно нижчу якість життя порівняно зі звичайними дітьми, що впливає на їхні емоційний стан і психічне здоров'я на додаток до загального фізичного стану. Крім того, підвищення рівнів запальних маркерів пов'язане з майбутньою депресією в дітей і підлітків [1].

Популяційні дослідження свідчать про двоспрямований зв'язок між тривогою, депресією та ХРС. Ретроспективне дослідження, котре включало дві когорти дорослих пацієнтів з ХРС і без нього, серед 33 732 учасників якого було 5622 хворих на ХРС і 28 110 пацієнтів контрольної групи, демонструє, що разом з вищими шансами на наявність тривоги (відношення шансів 4,39; 95% ДІ 3,95-4,87) і депресії (відношення шансів 2,04; 95% ДІ 1,86-2,24) пацієнти з ХРС мали підвищений ризик розвитку в майбутньому тривоги (відносний ризик (ВР) 2,79; 95% ДІ 2,47-3,15) і депресії (ВР 1,40; 95% ДІ 1,27-1,55) порівняно з контролем. Окрім того, пацієнти з тривогою (ВР 2,37; 95% ДІ 2,18-2,57) і депресією (ВР 1,59; 95% ДІ 1,46-1,72) мали підвищений ризик розвитку ХРС порівняно з контрольною групою [3].

АР є хронічним запальним захворюванням верхніх дихальних шляхів, що характеризується такими основними симптомами, як чхання, ринорея, свербіж і закладеність носа. Рівень поширеності його сягає до 23% у Європі та зростає протягом останніх десятиліть, що робить АР одним з найпоширеніших хронічних захворювань. Відповідно до рекомендацій робочої групи ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму») АР поділяють на інтермітивний або персистивний залежно від сенсibilізації до сезонних алергенів, як-от пилок (сезонний алергічний риніт – САР), або цілорічних алергенів, як-от лупа тварин, кліщ домашнього пилу. Слід зазначити, що такий розподіл осіб з АР поступово втрачає свою актуальність унаслідок глобального потепління, множинної сенсibilізації пацієнтів до алергенів, міграції населення тощо. САР має дві патофізіологічні фази: ранню та пізню. На ранній стадії інгаляційний алерген обробляється дендритними клітинами слизової оболонки носа. Презентація алергену активує специфічні В-клітини для виділення великої кількості алергеноспецифічного IgE. Молекули IgE зв'язуються з високоафінними рецепторами (FcεRI) опастистих клітин і базофілів, що призводить до вивільнення попередньо сформованих медіаторів, як-от гістамін, що спричиняє класичні алергічні реакції негайного типу. Пізня фаза САР спостерігається через 6-10 годин після впливу алергену та характеризується активацією запальних клітин, як-от еозинофіли, базофіли, нейтрофіли й моноцити. Ця пізня відповідь ініціюється та підтримується запальними цитокінами, як-от інтерлейкін-4 (ІЛ-4), ІЛ-5, ІЛ-10 або ІЛ-17, фактор

некрозу пухлин- α , що вивільняються активованими Th2, опасистими клітинами та моноцитами. Активовані еозинофіли виділяють медіатори, котрі призводять до пошкодження епітеліальних клітин і гіперреактивності слизової оболонки носа. Секреція IL-4 опасистими клітинами або IL-5 активованими еозинофілами підтримує алергію, зумовлюючи безперервне вироблення IgE B-клітинами й активацію та виживання еозинофілів через аутокринні механізми [4].

Незважаючи на те що значення AP часто спрощують, його пов'язують зі значним зниженням якості життя, нижчою продуктивністю праці та нижчою успішністю в школі. Крім того, дослідження неодноразово виявляли зв'язок CAP з такими розладами, як депресія або тривога. Епідеміологічні дослідження показали, що діагноз великого депресивного розладу трапляється в 1,7 раза частіше в пацієнтів із CAP порівняно з особами без алергії. Так само було виявлено, що пацієнти із CAP демонструють значно підвищений ризик панічних атак (відношення шансів 1,8) і тривожних розладів (відношення шансів 1,41) [4].

Психонейроімуннологічні дані підтверджують тісний взаємозв'язок між процесами імунної, ендокринної та центральної нервової систем. Для CAP притаманна запальна відповідь зі значним вивільненням цитокінів. Дослідження вказують на те, що запальні цитокіни можуть призводити до так званої хворобливої поведінки, яка має спільні риси з депресією (наприклад, втрата апетиту, байдужість, втома та зниження лібідо). Ці поведінкові зміни, здається, пов'язані зі здатністю цитокінів долати гематоенцефалічний бар'єр і діяти централізовано, наприклад, на лімбічні структури та системи нейромедіаторів, зокрема на синтез серотоніну. Серотонінергічна система має важливе значення для регуляції емоцій і патогенезу депресії. Крім нейромедіаторного шляху, запальні процеси можуть опосередковано впливати на регуляторні ланцюги головного мозку через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну (ГГН) вісь. Вивільнення запальних цитокінів призводить до активації осі ГГН з підвищенням секреції глюкокортикоїдів. Останні беруть участь у регуляції емоцій через вплив на гіпокамп та інші лімбічні структури. Однак надмірний або хронічний вплив глюкокортикоїдів призводить до пошкодження нейронів і змін рівнів глюкокортикоїдних рецепторів у гіпокампі та, своєю чергою, може спричинити порушення емоційної регуляції, депресію. Підвищення рівня запальних цитокінів і активація осі ГГН часто пов'язані з депресією та тривогою. Нарешті, дисфункцію сну слід розглядати як модульовальний чинник у взаємозв'язку алергії та депресії. AP порушує сон головним чином

через закладеність носа та вивільнення імунних медіаторів, що впливають на центральну регуляцію сну. Порушення сну, своєю чергою, є основним симптомом і головним чинником ризику депресії. Отже, пов'язане із запаленням погіршення сну може зумовлювати розвиток проблем з настроєм у пацієнтів із CAP [4].

Наявні дані свідчать, що під час гострого алергічного запалення в пацієнтів із CAP спостерігається значне підвищення показників шкали депресії Бека II (Beck Depression Inventory, BDI-II) порівняно з безсимптомним періодом і пацієнтами контрольної групи без алергії. Підвищені показники BDI-II у пацієнтів із CAP були суттєво пов'язані з рівнями IL-6, співвідношенням IL-6/IL-10 й інтерферон- γ /IL-10, а також дебютом CAP у ранньому віці та поганою якістю сну. Ці результати підтверджують тісний зв'язок між алергічним запаленням й афективними станами із запальними цитокінами, якістю сну та віком початку CAP [4].

Згідно з положеннями EPOS-2020 основною метою лікування ХРС є контроль симптомів. Важливою відмінністю від EPOS-2012 є відхід від безпосереднього розрізнення лікування ХРС залежно від наявності назальних поліпів. У належному медикаментозному лікуванні дифузного, двобічного ХРС місцеві кортикостероїди та сольові розчини залишаються базовою терапією. Існують дані з високим рівнем достовірності про те, що довготривале застосування інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) ефективно та безпечно для лікування пацієнтів з ХРС. Вони ефективно впливають на назальні симптоми та покращення як загальної, так і пов'язаної з хворобою якості життя. ІНКС добре переносяться, не впливають на внутрішньоочний тиск або помутніння кришталика, а якщо інколи спричиняють побічні явища, то легкого чи середнього ступеня тяжкості [2]. Частота носових кровотеч за тривалого застосування деяких спреїв ІНКС становить до 20 та 19%, відповідно, для флутиказону фуруату та флутиказону пропіонату й лише до 12,7% для мометазону [5]. Координаційна група EPOS-2020 [2] радить застосовувати ІНКС пацієнтам з ХРС. Лікування AP також полягає в призначенні ІНКС або в режимі монотерапії, або в комбінації з препаратами інших груп, частіше з антигістамінними засобами другого покоління [6].

Серед зареєстрованих в Україні ІНКС представник першого покоління (беклометазону дипропіонат) має значно вищу системну біодоступність (44%), ніж ІНКС другого покоління (флутиказону фуруат, флутиказону пропіонат, мометазону фуруат) – 0,50; 0,51 та 0,46% відповідно [7]. Характеристики слизової оболонки носа також можуть впливати на вибір ІНКС. Наявність або відсутність виділень

- АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – від 3 років
- ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – від 12 років
- НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – від 18 років



Флікс
Flix

МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ 50 МКГ
спрей назальний, суспензія

*дідарт АТС класу M01AD Кортикостероїди та об'єктами продажів в грошовому (гривні) та натуральному вираженні (таблетки) за період 2024р. по Україні (база даних «Pharmaplayer Sale Data» 108 «Прогнозний Річний Інтервеншн», 2024-2025-й). Ресурс доступу: https://fx.ua/wp-content/uploads/2025/02/office_1838.pdf

1. Високі рекомендації для застосування, відомо інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Від 2 років – при вірусній інфекції риніту; від 12 років – при вірусній риносинуситі; від 18 років – при вірусній назальній поліпії. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Т. Лікарська форма: назальний спрей. Флікс назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконі з насосом дозатором (90 доз або 140 доз). Склад: діюча речовина: мометазону фурурату. 1 доза містить 55,8 мкг мометазону фурурату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фурурату. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакофармакологічна група. Протипалітний та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях носової порожнини. Код АТХ R01A 06. Фармакологічний вплив: Мометазону фурурат – агоністичний кортикостероїд для місцевого застосування. Має чинить вплив на регуляцію дії. Найвища концентрація дії мометазону фурурату виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. Протипалітний. Підвищує чутливість до агоністичного риніту або до будь-якого іншого типу риніту. Немає впливу на роботу. Побічні реакції. Мовава алергічна, фарингіт, відсутня інфекція у носі, відсутня подразнення у носі, сухість в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Додатковий опис побічних реакцій та застережень дивитися в інструкції для застосування. Увага! Випадки. За рецептом. Виробник: «ДЕЛЬТА МЕДІКАЛ ПРОМОУШН АГ». РП. UA/3818/03/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. МІУА/13463/03/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікал Промоушн АГ» вул. Черновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. ДМУА.ЕГЛ.24.09.01.

ФЛІКС – КОНТРОЛЬ СИМПТОМІВ АР, ЕГЛОНІЛ – КОНТРОЛЬ ТРИВОЖНОГО СТАНУ.

Еглоніл®
оригінальний сульпірид

- Впливає на допамінергічну нервову передачу в головному мозку, завдяки чому чинить активуючу дію¹
- Показаний для короткотривалого симптоматичного лікування тривожних станів у дорослих¹
- Ефективний при психосоматичних станах^{2,3,4,5}
- Відсутність ефекту звикання та абстинентного синдрому^{6, 7}



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕГЛОНІЛ® капсули по 50 мг РП. UA/3818/02/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕГЛОНІЛ® таблетки по 200 мг РП. UA/3818/01/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕГЛОНІЛ® розчин для ін'єкцій. 2 мл розчину містить сульпіриду 100 мг РП. UA/3818/03/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024.
2. Rouillon F. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. 1. Int. Med. Res., 2001; 29(4):304-313.
3. Wagstaff T.A. et al., CNS Drugs., 1994, Vol.2:313-333.
4. Meyers C. et al., Pneumatherapeutica 1985;
5. Точилів В.А. и соавт., Социальная и клиническая психиатрия, 1998; №3.
6. Doudoufaud M., Sem. Hop. Paris., 1989; Vol. 61: p.966-969.

Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я: ЕГЛОНІЛ® діюча речовина: сульпірид; Розчин для ін'єкцій. 2 мл розчину містить сульпіриду 100 мг; Лікарська форма Таблетки, 1 таблетка містить сульпіриду 200 мг; капсули 1 капсула містить сульпіриду 50 мг. Фармакофармакологічна група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A L01. Протипалітний. Підвищує чутливість до сульпіриду або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пропієтичний ефект (пролактинізм) (пролактинізм) та рак молочної залози). Відомий або підозрюваний діагноз феохромоцитом. Гостра порфірія. Комбінації з агоністами допамінових рецепторів не для лікування хвороби Паркінсона (кабегролін, хінаголід), цитоплазматом та есцитоплазматом, гідроксизин, домперидон та піперазин. Найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції: гіперпролактинемія, безсоння, седативний ефект або сонливість; екстрапірамідний синдром, паркінсонізм; тремор; акатизія, запор, галакторея. Увага! Випадки. За рецептом. Виробник: ДЕЛЬТА МЕДІКАЛ ПРОМОУШН АГ. РП. UA/3818/01/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. ЕГЛОНІЛ® капсули по 50 мг РП. UA/3818/02/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. ЕГЛОНІЛ® таблетки по 200 мг РП. UA/3818/01/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. ЕГЛОНІЛ® розчин для ін'єкцій. 2 мл розчину містить сульпіриду 100 мг РП. UA/3818/03/01. Наказ МОЗ №374 від 05.03.2024. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікал Промоушн АГ» вул. Черновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. ДМУА.ЕГЛ.24.09.01.

з носа впливає на всмоктування ІНКС. Рух війок носа може бути порушений, якщо шар золю слизової оболонки занадто тонкий або занадто товстий. Це впливає на проникність стероїду, оскільки змінює мукоциліарний кліренс і зменшує тривалість контакту стероїду зі слизовою оболонкою носа. Щоби протидіяти цьому, вибір ІНКС, який змінює в'язкість слизу в носі, може збільшити час контакту та загальну дифузію стероїду. Наприклад, у разі «сухого» закладеного носа віддають перевагу циклесоніду (препарат не зареєстровано в Україні). Це гіпотонічний розчин, який забезпечує швидку дифузію молекул води в слизову оболонку сухого носа. Аналогічний принцип діє і для «мокрого» закладеного носа. У цьому разі рекомендується мометазону фуруат. Мометазону фуруат (Флікс спрей назальний) містить найвищу концентрацію мікрокристалічної целюлози та натрію карбоксиметилцелюлози для водних ІНКС. Це тиксотропні речовини, які підсушують і підвищують в'язкість, одночасно зменшуючи вологість у носовій порожнині [5].

Дослідження показали, що використання назального спрею мометазону фуруату позитивно впливає на динаміку поліпозу при ХРС, значно зменшує кількість двобічних поліпів, а також розмір і ступінь поліпів, зменшує закладеність/непрохідність носа та сприяє поверненню нюху [8].

При лікуванні коморбідних станів важливо призначати терапію з огляду на кожну окрему нозологію. Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні тривожних розладів і депресії в пацієнтів із хронічною патологією носа. Для полегшення симптомів депресії та тривоги зазвичай призначають антидепресанти. Ці ліки можуть допомогти стабілізувати настрій, зменшити тривогу

та покращити загальну якість життя, однак дуже важливо призначати їх під наглядом психіатра через потенційну взаємодію з лікарськими засобами. Наприклад, хлордіазепоксид, алпразолам, золпідем, амітриптилін, хлорпромазин, тіоридазин, резерпін і циталопрам можуть індукувати розвиток медикаментозного риніту в деяких пацієнтів [9]. У таких випадках заслуговують на увагу препарати інших фармакологічних груп. Сульпірид є одним з атипівих антипсихотичних препаратів групи бензамідів, який використовується для лікування психозів і великих депресивних розладів. У низьких дозах сульпірид (Еглоніл капсули по 50 мг) використовується для лікування тривоги та легких депресивних розладів. У низьких дозах препарат діє як частковий агоніст дофаміну, збільшує його передачу, що пов'язано з покращенням настрою та мотивації, а також зі зменшенням симптомів тривоги й депресії. Сульпірид покращує здатність справлятися з obsесивно-компульсивними думками та поведінкою. Крім того, сульпірид може мати непрямий вплив на інші нейромедіатори, як-от норадреналін і ацетилхолін, хоча ці ефекти менш вивчені. Ці непрямі ефекти можуть сприяти перевагам сульпіриду щодо покращення концентрації, пам'яті та мотивації. Однією з головних переваг сульпіриду є його здатність покращувати настрій і підвищувати рівень енергії, не спричиняючи сонливості чи седативного ефекту [10].

Отже, коморбідність ХРС, АР, тривоги та депресії є надзвичайно актуальним питанням клінічної практики. Терапія ІНКС, препаратами мометазону фуруату (Флікс спрей назальний) зокрема, за підтримки засобів для лікування тривожних станів (Еглоніл капсули по 50 мг) є шляхом покращення ефективності лікування таких пацієнтів.

Література

1. Fan H., et al. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients with chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14 (3): e079273. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079273.
2. Fokkens W.J., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Khan N.S., et al. Chronic rhinosinusitis and mental health. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2024; 150 (11): 943-951. doi: 10.1001/jamaoto.2024.2705.
4. Trikojat K., et al. "Allergic mood" – depressive and anxiety symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) and their association to inflammatory, endocrine, and allergic markers. *Brain Behav. Immun*. 2017; 65: 202-209. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.005.
5. Fowler J., et al. The subtle nuances of intranasal corticosteroids. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2021; 50 (1): 18. doi: 10.1186/s40463-020-00480-z.
6. Bousquet J., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (1): 70-80.e3.
7. Daley-Yates P.T., et al. Intranasal corticosteroids: topical potency, systemic activity and therapeutic index. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 1093-1104. doi: 10.2147/JAA.S321332.
8. Mohya O.H., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in treating nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024; 16 (9): e70498. doi: 10.7759/cureus.70498.
9. Ebrahim Soltani Z., Elahi M. Psychological impact of rhinology disorders. *IntechOpen*. 2024. doi: 10.5772/intechopen.1006041.
10. Sulpiride: understand the effects and benefits of this medication. Available at: <https://www.hipnose.com.br/en/blog/physical-health/medicine/sulpiride>.

АНТАГОНІСТИ ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЯК ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ ДО АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА КРОПИВ'ЯНКИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ РАНДОМІЗОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Кропив'янка – поширене запальне захворювання, на яке у світі щорічно хворіють понад 160 млн людей. Стан характеризується наявністю свербіжів шкіри, появою папульозного висипу та можливим супутнім ангіоневротичним набряком [1, 2]. Симптоми, що тривають менш ніж 6 тижнів, класифікуються як гостра кропив'янка (ГК), триваліші – як хронічна [1].

Хронічна кропив'янка (ХК) вражає 1-2% людей по всьому світу [3, 4]. Внаслідок тривалих (персистивних або рецидивних) проявів ХК негативно впливає на якість життя пацієнтів (продуктивність, концентрацію), призводить до порушень сну, виникнення тривожних та/або депресивних станів [1, 5, 6].

За різних алергічних станів роль лейкотрієнів (ЛТ) може варіювати – бути вираженою при алергічному риніті й астмі та, навпаки, незначною при atopічному дерматиті, екземі або анафілаксії [10, 12].

ЛТ належать до клітинних медіаторів запалення разом з гістаміном і простагландинами. Джерелом ЛТ є еозинофіли, базофіли та тучні клітини, які залучені в патофізіологічний процес кропив'янки. Антагоністи ЛТ-рецепторів, як-от монтелукаст і зафірлукаст, є одними з найчастіше призначуваних препаратів (2021 року було виписано близько 32 млн рецептів, з них понад 7 млн у США та понад 3,8 млн – лікарями загальної практики у Великій Британії для лікування астми, алергічного риніту та кропив'янки в дітей і дорослих) [13, 14].

При цьому клініцисти зазвичай розглядають додавання антагоністів ЛТ-рецепторів у разі ХК за її рефрактерності до стандартного лікування антигістамінними препаратами [1].

Така тактика зумовлена суперечливістю наявних рекомендацій: настанови Американського коледжу алергії, астми й імунології (ACAAI) й Американської академії алергії, астми й імунології (AAAAI) від 2014 року [1] пропонують використовувати антагоністи ЛТ-рецепторів за рефрактерної

до антигістамінних засобів (АГЗ) ХК, тоді як міжнародні настанови (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) [15], посилаючись на брак доказової бази, не надають рекомендацій щодо додаткового застосування антагоністів ЛТ-рецепторів. Також після додання 2020 року Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) застереження, що пов'язує використання антагоністів ЛТ-рецепторів з нервово-психічними побічними ефектами [16, 17], потрібно внести більшу ясність у питання користі та шкоди.

Передумовою створення огляду було прагнення авторів систематизовано узагальнити результати наявних досліджень. Огляд вивчає вплив антагоністів ЛТ-рецепторів як додаткової терапії при кропив'янці, оцінюється достовірність доказів у 34 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) за участю 3324 пацієнтів із кропив'янкою (рис.).

ВАЖЛИВІ ДЕТАЛІ МЕТОДОЛОГІЇ

- Систематичний огляд і метааналіз проведено відповідно до рекомендацій Cochrane [20] та системи GRADE [21, 22], подібних до методів попередніх систематичних оглядів Спільної робочої групи AAAAI/ACAAI.
- Звіт огляду створено за принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).
- Пошук проводився в базах даних MEDLINE, Embase, Central, LILCAS, WPRIM, IBECs, CBM, CNKI, VIP,



МІЛУКАНТ

Монтелукаст

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

СЕЗОННА УПАКОВКА ПРЕПАРАТУ
84
ТАБЛЕТКИ

- 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), крошпівідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідрокси-пропілцелюлоза, 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 кроскармелоза, 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 персистуючою 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 персистуючою 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.

UA-MIL-001-AM-0225-P

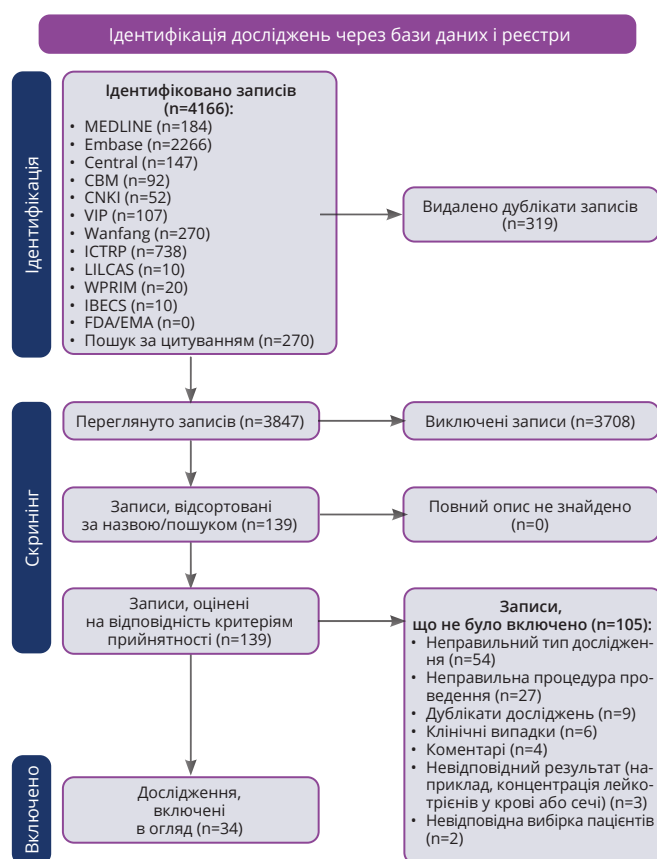


Рис. Відбір досліджень і схема процесу згідно з принципами PRISMA

Wanfang і Міжнародній платформі реєстрації клінічних досліджень від моменту створення бази даних до 18 грудня 2023 року (й додатково в базах FDA та Європейського агентства з лікарських засобів).

- Критерії пошуку – РКД будь-якою мовою, в яких оцінювали комбінацію антагоністів ЛТ-рецепторів і АГЗ порівняно з лише АГЗ для лікування хронічної або гострої кропив'янки, що супроводжувалася або не супроводжувалася ангіоневротичним набряком.
- До вилучення та перекладу даних залучено авторів, що вільно володіють китайською мовою.
- Парні рецензенти незалежно перевіряли цитування, вилучали дані й оцінювали ризик упередженості.

Основна відмінність від попередніх оглядів: попередні огляди, присвячені застосуванню антагоністів ЛТ-рецепторів у разі ХК, обмежуються узагальненнями лише англomовних публікацій і не розглядають достовірність (якість) доказової бази [18, 19].

Також сильною стороною роботи є залучення групи лікарів первинної ланки, експертів з ХК (алергологи, дерматологи), самих пацієнтів та осіб,

що здійснюють догляд за хворими, з метою визначення пріоритетності важливих для пацієнта результатів терапії (активність кропив'янки, вираженість свербіж, висипів, порушень сну, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, активність ангіоневротичного набряку, будь-які небажані явища, припинення лікування через небажані явища, нервово-психічні небажані явища та смерть).

Систематичний пошук дав 3847 унікальних цитат і 139 потенційно релевантних повнотекстових документів, з яких було включено 34 унікальні РКД [42-75], у яких оцінювали дані 3324 пацієнтів. Десять РКД [42-51] індексували свої результати в англійських базах даних, а 24 [52-75] – у китайських базах даних.

30 РКД [42-71] включали пацієнтів з ХК, а 4 [72-75] – пацієнтів з ГК. Із 34 РКД 6 включали лише дітей, 21 – лише дорослих, 6 – і тих, і інших, а в 1 випробуванні не повідомлялося про розподіл учасників за віком.

Хоча більшість досліджень (22 з 30), що оцінювали ХК, не повідомляли про підтипи ХК, 5 РКД включали пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою, 2 – з хронічною індукованою кропив'янкою (фізичними чинниками), а 1 випробування включало обидва підтипи ХК.

Майже в усіх РКД оцінювали монтелукаст, лише в 1 – зафірлукаст [42]. Більшість досліджень (33 з 34) порівнювали комбінацію «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартна доза АГЗ» із застосуванням лише стандартної дози АГЗ. Усі включені РКД оцінювали сучасні АГЗ.

Включені дослідження оцінювали вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність кропив'янки (поєднання свербіж та висипу), вираженість свербіж, вираженість висипу, вираженість порушень сну, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, активність ангіоневротичного набряку, будь-які небажані явища та серйозні небажані явища.

▣ Вплив на активність кропив'янки

28 РКД (n=2579) інформували про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність кропив'янки, що вимірювалася за шкалою активності кропив'янки протягом 7 днів (UAS7) [42-45, 47-68, 70, 71]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоністів ЛТ-рецепторів зменшує активність кропив'янки (помірна достовірність).

▣ Вплив на інтенсивність свербіж

Вісім РКД (n=542) надали інформацію про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на інтенсивність свербіж, виміряного за Цифровою рейтинговою шкалою (NRS) [43, 45, 47, 48, 54, 57, 58, 62]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ

комбінація «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартна доза АГЗ» зменшує вираженість свербіж (помірна достовірність).

▣ **Вплив на вираженість висипів**

Вісім РКД (n=542) повідомляли про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на вираженість шкірного висипу, виміряного за NRS [43, 45, 47, 48, 54, 57, 58, 62]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоніста ЛТ-рецепторів зменшує вираженість шкірних висипів (помірна достовірність).

▣ **Порушення сну**

У 2 РКД (n=124) вивчався вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на порушення сну, виміряного за NRS [43, 45]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додавання антагоніста ЛТ-рецепторів може мати незначний вплив або взагалі не впливати на вираженість порушень сну (низька достовірність).

▣ **Якість життя**

Чотири РКД (n=430) інформували про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на якість життя, виміряну за Дерматологічним індексом якості життя (DLQI) [47, 49, 54, 71]. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додаткове призначення антагоністів ЛТ-рецепторів може покращити якість життя (низька достовірність).

▣ **Активність ангіоневротичного набряку**

Одне РКД (n=23) повідомляло про вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на активність ангіоневротичного набряку, виміряного за NRS, і показало покращення порівняно із застосуванням лише АГЗ (дуже низька достовірність).

▣ **Параметри безпеки**

19 РКД (n=1884) вивчали вплив додаткового призначення антагоністів ЛТ-рецепторів на виникнення небажаних явищ. Порівняно із застосуванням лише АГЗ додаткове призначення антагоністів ЛТ-рецепторів, імовірно, має незначну або нульову різницю щодо небажаних явищ (помірна достовірність). У 2 РКД (n=125) були застосовані критерії, що стосувалися серйозних небажаних явищ [46, 47], і в результатах досліджень не повідомлялося про жодну подію.

ПИТАННЯ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ

- З огляду на те що було виявлено лише 1 невелике дослідження, в якому розглядалися результати лікування ангіоневротичного набряку, вплив додаткового призначення антагоніста ЛТ-рецепторів на активність ангіоневротичного набряку залишається невизначеним.
- Систематичний огляд виявив, що більшість РКД вивчали комбінацію «антагоніст ЛТ-рецепторів + стандартні дози АГЗ», і показав, що жодне РКД на сьогодні не порівнювало використання цієї комбінації з використанням АГЗ у дозі, що в 4 рази вища за стандартну, чи з додаванням антагоніста ЛТ-рецепторів до вищих, не-стандартних доз АГЗ [1], що має бути враховано в подальших роботах.

ВИСНОВКИ

Цей метааналіз свідчить: існують докази того, що додаткове призначення антагоніста ЛТ-рецепторів (монтелукасту) до АГЗ помірно зменшує активність кропив'янки, вираженість свербіж та шкірного висипу, а також може покращувати якість життя, а отже, потрібно стимулювати оновлення клінічних настанов.

При лікуванні кропив'янки додавання антагоніста ЛТ-рецепторів до АГЗ, ймовірно, забезпечує помірне зниження активності кропив'янки з незначною або нульовою різницею в загальній частоті побічних ефектів. Утім, це не виключає індивідуального підходу в оцінюванні ризиків і користі терапії для кожного пацієнта.

Використання монтелукасту як додаткового компонента в лікуванні кропив'янки, що є рефрактерною до стандартних доз АГЗ, узгоджується як з патогенетичними принципами стану (адже лейкотрієни є важливими прозапальними факторами, що подовжують тривалість загострення), так і з основною метою лікування – максимально купіювати симптоми.

Комбінована терапія з використанням монтелукасту впливає на декілька ланок запалення одночасно, що особливо важливо для лікування спонтанної кропив'янки, коли неможливо визначити провокувальний чинник і виключити його вплив, та інших видів кропив'янки, за яких складно мінімізувати вплив тригера (фізичні чинники, автоімунні процеси).

РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ: ПОЗИЦІЙНИЙ ДОКУМЕНТ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Інгібітори протонної помпи (ІПП) становлять групу хімічно споріднених сполук, первинною функцією яких є пригнічення кислотопродукції завдяки блокаді ферментної системи аденозинтрифосфатази водню та калію (H^+/K^+ -АТФази). Ці препарати широко застосовуються в лікуванні пептичних захворювань (виразок шлунка, гастроезофагальної рефлюксної хвороби, гелікобактерних інфекцій, еозинофільного езофагіту) й у дорослих, і в дітей.

ІПП також використовують для профілактики ушкоджень шлунка, зумовлених тривалим застосуванням кортикостероїдів і нестероїдних протизапальних препаратів.

Зазвичай ІПП добре переносяться, що призводить до надмірного їх призначення та споживання з ризиком побічних ефектів на рівні 1-3%. Враховуючи споживання ІПП на рівні 8-11% в осіб віком 20-24 роки та 34-41% в осіб віком 65-69 років, цей ризик є істотним.

Обсерваційні дослідження виявили асоціацію між уживанням ІПП та ризиком розвитку пневмонії, остеопорозу, кишкових інфекцій, клостридіальної діареї, цереброваскулярних подій, хронічної ниркової недостатності, деменції та смерті від усіх причин, особливо за умови довготривалого приймання.

Довготривалому вживанню ІПП сприяє їх безрецептурний продаж у більшості країн світу. Тривале застосування цих препаратів здатне індукувати *de novo* відповідь Т-хелперів 2-го типу на харчові алергени й алергени доквілля, що було підтверджено в наукових дослідженнях. Окрім того, ІПП здатні спричиняти негайні та сповільнені реакції гіперчутливості (РГЧ). Питання оптимального ведення пацієнтів з РГЧ до ІПП досі залишається дискусійним.

Для створення цього позиційного документа Європейська академія алергії та клінічної імунології сформувала робочу групу, яка провела літературний пошук у базах даних MEDLINE, PubMed, Web of Science та Google Scholar. Отримані результати представлено в цьому матеріалі.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ІПП ЯК ЧИННИК РИЗИКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Дослідження на тваринах і обсерваційні клінічні дослідження продемонстрували, що пригнічення шлункового кислотоутворення сприяє алергії. Аналогічний результат було отримано й у популяційному дослідженні, в якому частота

вживання протиалергійних препаратів на тлі застосування кислотознижувальних ліків зростала в 1,47 раза в осіб віком <20 років і в 5,20 раза в осіб віком >60 років. Це стосувалося всіх кислотопригнічувальних засобів; ефект був виразнішим у жінок.

Існують також докази того, що застосування ІПП може асоціюватися з алергічною сенсibilізацією 1-го типу *de novo* до харчових продуктів і ліків. Ризик харчової алергії є дозозалежним: у дітей, які отримували ІПП понад 60 днів, ризик був на 52% вищим порівняно з дітьми, які отримували ІПП впродовж 1-60 днів.

Поясненням проалергічного впливу ІПП може бути те, що для активації пепсину, дуоденальної секреції та вивільнення панкреатичних ферментів потрібний низький рівень рН шлунка (1-3,5). Коли кислотознижувальні препарати пригнічують продукцію соляної кислоти, алергени харчових продуктів можуть залишатися інтактними та всмоктуватися, спричиняючи сенсibilізацію.

Крім того, ІПП можуть виступати кофактором для пацієнтів, що застосовують оральну імунотерапію, та провокувати побічні ефекти. Це питання наразі вивчене недостатньо.

КЛАСИФІКАЦІЯ

РГЧ на ІПП можуть належати до негайного або сповільненого типу, варіюючи за тяжкістю від незначних симптомів до розладів, які загрожують життю. Серед видів РГЧ – кропив'янка, ангіонабряк і анафілаксія, макуло-папульозні висипи, контактний і фотоалергічний дерматит, еритродермія, DRESS-синдром, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Більшість описаних у літературі реакцій на ІПП належать до РГЧ негайного типу, понад половина з них являють собою анафілактичні реакції. Більшість РГЧ (61%) виникають у жінок; майже всі випадки стосуються дорослих середнім віком 46 ± 13 років.

ПАТОГЕНЕЗ

До ІПП належать омепразол, пантопразол, езомепразол, лансопразол, рабепразол, декслансопразол і тенатопразол. Ці речовини мають подібну хімічну структуру (бензimidазольне кільце та піридинове кільце) й відрізняються лише бічними ланцюгами.

Механізми РГЧ до ІПП вивчені неповністю. Більшість РГЧ опосередковані імунoglobулінами (Ig) класу E, що дає змогу підтвердити їх діагноз шкірними прик-тестами, інтрадермальними тестами та тестом активації базофілів. IgE-опосередкований механізм алергії відзначається й під час реакцій, що виникають через 3-24 години після вживання ІПП. Це може бути наслідком приймання препаратів сповільненого вивільнення (з кишковорозчинним покриттям) або поліморфізмами гена CYP2C19 цитохрому P450, що призводить до сповільнення метаболізму препарату. Крім того, ІПП є проліками, які активує кислота, після чого вони зв'язуються не лише з H^+/K^+ -АТФазою, а й із широким спектром білків. Отже, ІПП як гаптени можуть набути характеристик повноцінного антигена та зумовлювати утворення IgE.

Опосередковані Т-лімфоцитами реакції на ІПП є рідкісними; їхні прояви варіюють від макуло-папульозних екзантем до тяжких шкірних реакцій. Діагноз підтверджується за допомогою патч-тестів.

Твердження та рекомендації

- Дослідження на тваринах і обсерваційні клінічні дослідження продемонстрували, що кислотосупресія сприяє алергії.
- ІПП, які найчастіше спричиняють РГЧ, у різних країнах є різними; це залежить від частоти їх споживання.
- Більшість РГЧ на ІПП належать до негайного типу, Т-клітинні сповільнені РГЧ трапляються рідше.

- Більшість РГЧ на ІПП виникають у дорослих жінок; найчастішим клінічним проявом є анафілаксія.

РЕАКЦІЇ НЕГАЙНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ

Клінічні прояви

Описано цілу низку РГЧ різної тяжкості у відповідь на ІПП. Реакції зазвичай виникають упродовж кількох годин після прийому останньої дози препарату. Близько половини негайних РГЧ являють собою анафілаксію, поширеність якої варіює в межах 9,1-69,0%. Поширеність кропив'янки та/або ангіонабряку становить 26,2-90,9%. Повідомлялося також про задишку, свербіж, нудоту, блювання, пронос і риніт.

Діагностика

На початку досліджень діагностика алергії на ІПП ґрунтувалася на результатах провокаційних тестів, але великі дослідження виявили, що шкірні тести також можна успішно використовувати в діагностиці негайних РГЧ на ІПП. З'ясувалося, що шкірним тестам властива досить висока специфічність; це було підтверджено за допомогою провокаційних проб. Проведення шкірних тестів упродовж 6 місяців після виникнення реакції підвищувало ймовірність отримання позитивного результату.

Рекомендовані концентрації ІПП для шкірних тестів представлено в таблиці 1. Якщо прик-тест негативний, інтрадермальний тест проводити не потрібно. Останній застосовується лише для ін'єкційних форм ІПП.

ТАБЛИЦЯ 1. Рекомендовані концентрації ІПП для шкірних тестів

ІПП	Прик-тест (мг/мл)	Інтрадермальний тест (мг/мл)
Езомепразол	40	4
Лансопразол	30	1,5
Омепразол	40	4
Пантопразол	40	4
Рабепразол	20	2

Шкірні тести мають бути першим кроком у діагностиці пацієнтів з незначними або помірними РГЧ на ІПП. Зважаючи на високу специфічність цих тестів, пацієнт з позитивним результатом і відповідним клінічним анамнезом має уникати цього ІПП та споріднених з ним засобів. З іншого боку, шкірним тестам властива низька чутливість, тому негативний шкірний тест не може бути підставою для виключення медикаментозної алергії. У таких випадках наступним кроком має бути провокаційна

проба (після ретельної індивідуальної оцінки профілю ризику та переваг) (табл. 2). Критеріями позитивної провокаційної проби вважається поява клінічних об'єктивних ознак алергії, зокрема кропив'янки, ангіонабряку, висипу, бронхоспазму, артеріальної гіпотензії, падіння сатурації крові киснем <90% та об'єму форсованого видиху за першу секунду на 20%. Оскільки на тлі ІПП можуть розвиватися РГЧ негайного типу зі сповільненим початком, а більшість ІПП є препаратами повільного вивільнення, після останнього етапу пероральної провокаційної проби за пацієнтами треба спостерігати ≥3 години.

Дані досліджень щодо виявлення специфічних антитіл класу IgE до ІПП відсутні, тому такий аналіз не представлений у найпоширенішій системі виявлення антитіл – ImmunoCAP. Натомість багаторазовим методом діагностики алергії на ІПП є тест активації базофілів.

Твердження та рекомендації

- Для діагностики негайних РГЧ до ІПП доцільним є застосування шкірних тестів; концентрації, які не подразнюють, установлені.
- Шкірні тести є першим кроком у обстеженні пацієнтів з негайними РГЧ до ІПП.
- Негативний результат шкірного тесту не дає змоги надійно виключити РГЧ до ІПП.
- Пацієнтам з негативним шкірним тестом і відповідним анамнезом алергії для підтвердження РГЧ на ІПП показані провокаційні проби.
- Пацієнтам з підтвердженою РГЧ на ІПП та негативними шкірними тестами на інші ІПП показано провокаційну пробу для підбору безпечного ІПП.
- Представникам класу ІПП притаманний значний ступінь перехресної реактивності, що можна оцінити за допомогою шкірних тестів, а потім – підтвердити за допомогою провокаційних проб.
- Під час провокаційних проб з ІПП рекомендовано титрувати дозу. Якщо в анамнезі була тяжка анафілактична реакція, розгляньте нижчу стартову дозу та/або повільніше підвищення дози.
- Після останнього етапу провокаційної проби з ІПП рекомендовано спостерігати за пацієнтом протягом ≥3 годин.

- У виявленні негайних РГЧ на ІПП може допомогти тест активації базофілів.

Лікування

Подібна хімічна структура наявних ІПП зумовлює високу ймовірність перехресної реактивності. Серед пацієнтів з РГЧ негайного типу на ІПП, підтвердженою за допомогою шкірного тесту та/або провокаційної проби, 61,6% мають крос-реактивну реакцію на інший ІПП, а 8,9% – на всі ІПП. Найвищий ступінь перехресної реактивності спостерігається в пацієнтів з алергією на омепразол, езомепразол і пантопразол. І навпаки, пацієнти з алергією на лансопразол або рабепразол, найімовірніше, зможуть переносити інші ІПП.

Для встановлення безпечного ІПП необхідно ретельно обстежити пацієнта. Препарат може вважатися безпечним лише після шкірного тесту та (в разі негативного результату) провокаційної проби.

Описано успішну пероральну десенсибілізацію в пацієнта з анафілактичною реакцією на омепразол і позитивним шкірним тестом на омепразол і пантопразол. Препарат давали з інтервалом у 20 хвилин, розпочинаючи з 0,001 мг і підвищуючи дозу. Через 5,6 години було досягнуто фінальної дози – 16 мг. Пацієнт переніс процедуру без жодних реакцій і зміг пройти 14-денний курс лікування без жодних ознак гіперчутливості. Такий підхід може бути доцільним тоді, коли ІПП є необхідним, а безпечної альтернативи не існує, або в разі, коли повноцінне алергологічне обстеження неможливе (наприклад, у зв'язку з тяжкістю реакції чи відмовою пацієнта).

Значна частка пацієнтів з негайними РГЧ на ІПП відзначають більш як один епізод реакції на той самий препарат, імовірно, тому, що лікарі рідко підозрюють ІПП у ролі тригерів алергії. Отже, першим кроком у веденні таких пацієнтів є встановлення причинно-наслідкового зв'язку між прийомом ІПП та РГЧ. Спочатку проводиться шкірний тест, далі – провокаційна проба. Вибір альтернативного ІПП має також ґрунтуватися на результатах проб *in vivo* й *in vitro* (за доступності). Алгоритм ведення пацієнтів з РГЧ на ІПП представлено на рисунку.

ТАБЛИЦЯ 2. Дози ІПП для провокаційних проб під час діагностики РГЧ негайного типу

	Lobera, 2009	Bonadonna, 2012	Kepil Ozdemir, 2013	Sanchez-Morillas, 2014	Kepil Ozdemir, 2016
Омепразол	5, 10, 20 мг	5, 5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг
Пантопразол	5, 10, 20 мг	5, 5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	10, 20, 40 мг	5, 10, 20 мг
Рабепразол	–	5, 5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг
Езомепразол	–	5, 5, 10, 20 мг	5, 10, 20 мг	–	5, 10, 20 мг
Лансопразол	3,25; 7,5; 15 мг	5, 10, 15 мг	7,5; 15; 30 мг	3,25; 7,5; 15 мг	7,5; 15; 30 мг

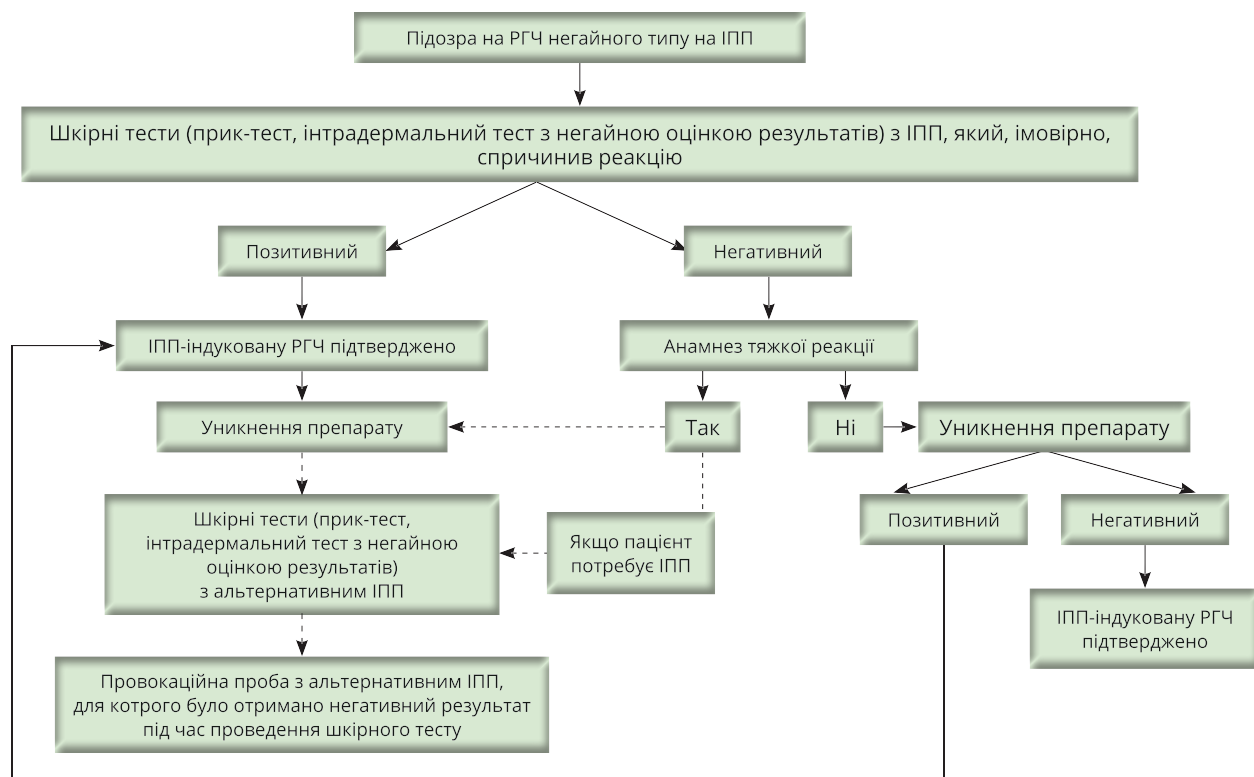


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів з анамнезом РГЧ негайного типу на ІПП

Твердження та рекомендації

- ІПП притаманний високий ступінь перехресної реактивності та різні її патерни.
- Найвищий ступінь перехресної реактивності властивий особам з алергією на омепазол, езомепазол або пантопразол.
- Приблизно в 9% осіб з РГЧ на ІПП спостерігається перехресна реактивність до всіх ІПП.
- Безпечний ІПП можна обрати лише після ретельного алергологічного обстеження.
- При РГЧ негайного типу спочатку проводиться шкірний тест, потім – у разі негативного результату – провокаційна проба.
- Якщо лікування ІПП необхідне, а безпечна альтернатива відсутня, може проводитися десенсибілізація.

РГЧ СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ

Клінічні ознаки

ІПП здатні спричинити всі описані раніше ознаки РГЧ сповільненого типу, в тому числі незначний макуло-папульозний висип, фіксований медикаментозний висип, тяжкий генералізований фіксований медикаментозний висип, симетричну медикаментозну екзантему в згинах кінцівок, DRESS-синдром, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, токсичний епідермальний некроліз. Рабепразолу й езомепразолу притаманне явище фотосенсибілізації.

Діагностика

Запропоновано застосовувати шкірні патч-тести з неподразнювальними концентраціями ІПП, але методологія підготовки комерційно доступних ІПП до таких аналізів є дуже складною. Деякі автори пропонують розчиняти таблетки або вміст капсул ІПП до 30% у петролатумі (нафтовому вазеліні). Ін'єкційні форми (езомепазол і пантопразол) розчиняють у петролатумі до 10%. Позитивні патч-тести зазвичай супроводжують DRESS-синдром.

Особливості перехресної реактивності при РГЧ сповільненого типу можна пояснити класифікацією ІПП на дві підгрупи: групу омепазолу (омепазол, езомепазол, пантопразол) і групу лансопазолу (лансопазол, декслансопазол, рабепразол). Хоча даних щодо перехресної реактивності при сповільнених РГЧ недостатньо, загалом попередні результати свідчать, що в разі реакції на один ІПП слід перейти на структурно відмінний препарат.

Контактний дерматит, зумовлений ІПП

У працівників фармацевтичної індустрії та тренерів коней описано випадки професійного контактного дерматиту, спричиненого ІПП. У всіх випадках екзема спостерігалася на обличчі, переважно на повіках, шиї, передпліччях і кистях рук.

У таких випадках цінним діагностичним інструментом виступають патч-тести, які дають позитивні результати навіть у разі застосування низьких концентрацій. Патч-тести рекомендовано проводити

з ІПП у формі порошку, розведеного в петролатумі в концентрації не більш як 1%, а в разі негативного результату – 10%.

Діагностичним методом *in vitro*, який найчастіше застосовується для виявлення РГЧ сповільненого типу, є тест трансформації лімфоцитів. Цей тест виявляє проліферацію препаратоспецифічних Т-лімфоцитів у пацієнтів з РГЧ при стимуляції причинним препаратом. На жаль, станом на сьогодні відоме лише одне дослідження, в якому застосовують цей метод щодо ІПП. У цьому дослідженні взяли участь 28 осіб із професійною алергією на омепразол, підтвердженою за допомогою патч-тесту. У 23 із цих пацієнтів було отримано позитивний тест трансформації лімфоцитів, що свідчить про чутливість на рівні 82%. Аналогічний показник було виявлено і для специфічності цього аналізу.

Також запропоновано застосовувати тест активації лімфоцитів, який передбачає визначення рівнів гранулізину й інтерферону- γ , проте загалом вважається, що для виявлення РГЧ сповільненого типу до ІПП достатньо клінічного анамнезу та патч-тесту.

Діагностична цінність провокаційних проб за сповільнених опосередкованих Т-лімфоцитами РГЧ на ІПП невідома, однак робоча група рекомендує проводити провокаційні проби в разі сумнівного анамнезу та негативних результатів шкірних тестів у пацієнтів з нетяжкими реакціями сповільненого типу, оскільки шкірні тести не дають 100% можливості виключити гіперчутливість до ІПП.

Твердження та рекомендації

- Оскільки вміст ІПП у гранулах, що містяться в капсулах, є низьким, гранули слід перетирати в дрібний порошок і розчиняти в петролатумі до концентрації 30%. Ін'єкційні ІПП (езомепразол і пантопразол) слід розводити в петролатумі (у формі порошку) до концентрації 10%.

- Слід розглянути перехід на структурно відмінний ІПП.
- Чутливість і специфічність тестів трансформації лімфоцитів й активації лімфоцитів є низькими.
- Провокаційні проби зазвичай не потрібні для підтвердження Т-клітинних реакцій сповільненого типу на ІПП.

Лікування

Дані щодо індукованих ІПП РГЧ сповільненого типу є обмеженими. Для таких реакцій описано перехресну реактивність, як і для РГЧ негайного типу. Провокаційні проби з причинними препаратами в пацієнтів з тяжкими сповільненими РГЧ можуть спричиняти фатальний рецидив реакції й тому не рекомендовані.

У пацієнтів, які в обов'язковому порядку потребують ІПП, вибір альтернативного препарату може ґрунтуватися на результатах тесту активації лімфоцитів та/або результатах патч-тесту. Толерантність слід перевірити за допомогою провокаційної проби.

ВИСНОВКИ

Поширене тривале застосування ІПП може асоціюватися з негайними та сповільненими РГЧ, деякі з яких можуть загрожувати життю. Правильна ідентифікація РГЧ та вибір безпечних препаратів для застосування в майбутньому мають ключове значення для профілактики тяжких реакцій на медикаменти та запобігання уникненню всіх препаратів класу ІПП. Для діагностики РГЧ негайного типу застосовують шкірні тести, однак їм притаманна низька чутливість. ІПП властива також значна перехресна реактивність, яку можна виявити за допомогою шкірних і провокаційних тестів. Дані щодо РГЧ сповільненого типу є обмеженими, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

Література

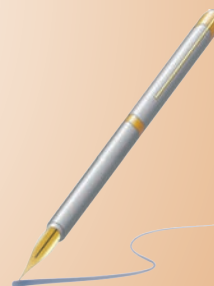
Bavbek S., Kepil Özdemir S., Bonadonna P., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Brockow K., Laguna Martinez J., Nakonechna A., Pagani M., Arcolaci A., Lombardo C., Torres M.J. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. An EAACI position paper. *Allergy*. 2024; 79 (3): 552-564. doi: 10.1111/all.15961.



МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!



*Ексклюзивно
Професійно
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ

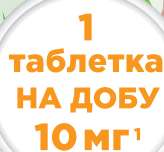


e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>



Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки ^{1, +, 2, ++, 3}

**Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹**

**від 6 до 11 років¹**

1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²



з 12 років²

**Біластин «Уособлює еволюцію досліджень
антигістамінних препаратів стосовно їхньої
як ефективності, так і безпеки»⁴**

[illegible]

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКАРП[®] 10 мг заперечена Наказом МОЗ від 16.05.2022 №94/14/UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКАРП[®] 20 мг заперечена Наказом МОЗ від 12.01.2023 №68/14/UA/13866/01/01. 3. <https://oblasline.com/en/oblasline-worldwide/>, Дата доступу: 07.07.2023. 4. Roldo E. et al. *Oblasline: New insight into anesthetic treatment*. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88



BERLIN-CHEMIE
MENABINI