

AllergyPractice

№ 3 (7) / 2024 • ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- Анафілаксія: оновлена настанова 2023 року. Частина 1
- Земля святкових вогнів і квітів – Валенсія – на початку літа приймала алергологів та імунологів з усіх куточків світу
- Українська молочна драбина для лікування IgE-опосередкованої алергії на білки коров'ячого молока в пацієнтів дитячого віку

ЕРІУС®

ЕРІУС® НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

24
ГОДИНИ

**1 ПРИЙОМ
НА ДОБУ**



**ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ**



**НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹**



**ДЛЯ
ДІТЕЙ**

ПИЛ

ШЕРСТЬ

ПИЛОК



1. Agrawal, Devendra. (2001). Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert opinion on investigational drugs. 10. 547-60. 10.1517/13543784.10.3.547.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Еріус® сироп. РП № ua/5827/02/01 від 29.11.2017. ТОВ «БАЙЕР», вул. Верхній вал 4-6, тел. 044 220 33 00.

CH-20240311-97

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

*Попередження симптомів АР та покращення
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 565 мкг еквівалентно олопатадину 600 мкг та мометазону фуруату моногідрату еквівалентно мометазону фуруату 25 мкг; Лікарська форма. Спрей назальний дозовий, суспензія. Клінічні характеристики: Показання. Сезонний алергічний риніт. Протипоказання. Підвищена чутливість до олопатадину гідрохлориду, мометазону фуруату або до інших компонентів препарату. Наявність непокрової 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 РІАЛТРІС до повного одужання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Спеціальних досліджень дії препарату РІАЛТРІС у період вагітності або годування груддю не проводилося. РІАЛТРІС 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. РІАЛТРІС 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. Наявність 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 РІАЛТРІС у 3062 пацієнтів з сезонним алергічним ринітом у клінічних дослідженнях тривалістю 2 тижні. З боку нервової системи: дислексія – 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. Категорії відпуску. За рецептом. Виробник: Гленмарк Фармасьютикалс Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Блок III, село Кшантура, Бади-Нагарах Роуд, Техол Бади, р-н Солан, Х'Т-173 205, Індія. Реєстраційне посвідчення: UA/0235/01/01; 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, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАЛТРІС. Реєстраційне посвідчення: UA/0235/01/01 Наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 04.08.2020 по 04.08.2025. 2. Cross 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

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 25.09.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



Асоціація
алергологів
України

Життя Без Алергії

ЖИВИ ВІЛЬНО!

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

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



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

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



У номері:

ALLERGYREVIEW

- 5 Хронічна кропив'янка: сучасний менеджмент і можливі виклики
- 24 Алгоритми в алергології: патогенез, діагностика та лікування хронічної спонтанної кропив'янки
- 30 Антигістамінні препарати в педіатричній практиці: пошук балансу ефективності й безпеки
- 59 Реферативний огляд настанов ААААІ/АСААІ JTFPP (2023) щодо лікування atopічного дерматиту (екземи)
- 72 Оновлені дані щодо призначення антигістамінних препаратів для лікування хронічної кропив'янки

КОНГРЕС

- 18 Земля святкових вогнів і квітів – Валенсія – на початку літа приймала алергологів та імунологів з усіх куточків світу
- 53 Роль тренування вродженого імунітету в профілактиці респіраторних інфекцій

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 20 Анафілаксія: оновлена настанова 2023 року. Частина 1

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 28 Синдром активації тучних клітин

У ФОКУСІ ЗНАНЬ

- 33 Українська молочна драбина для лікування IgE-опосередкованої алергії на білки коров'ячого молока в пацієнтів дитячого віку

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 37 Алергічний риніт: якими мають бути сучасні підходи для ефективного лікування

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 40 Монтелукаст: ефективність і безпека ад'ювантної терапії при алергічних респіраторних захворюваннях і нові можливості
- 48 Знову кропив'янка: що призначити цього разу?



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»

ХРОНІЧНА КРОПИВ'ЯНКА: СУЧАСНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ І МОЖЛИВІ ВИКЛИКИ

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

Кропив'янку визначають як опосередковану мастоцитами хворобу шкіри, що характеризується уртикарним висипом (сверблячими пухирями) та/або ангіоневротичним набряком (АН). За тривалістю видокремлюють гостру (≤ 6 тижнів) і хронічну (> 6 тижнів). Хронічна кропив'янка (ХК) поділяється на хронічну спонтанну кропив'янку (ХСК), що з'являється без певного тригера, та хронічну індуквану кропив'янку (ХИК), коли симптоми спричиняють специфічні відтворювані чинники, зокрема тертя, тепло, холод, вплив сонячного світла, тиск, фізичні навантаження або вібрація (рис. 1) [1].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Найпоширенішим підтипом є ХСК (60-90% усіх випадків ХК), яка переважає в дорослих – 0,02-2,7% проти 0,1-0,9% у дітей [3]. Вік появи ХСК у дітей становить 6-9 років, у дорослих – 30-50 років. У 86% пацієнтів діагностують помірну-тяжку ХСК [3, 4]. Порівняно з дорослими діти зазвичай мають нижчу частоту АН (19 проти 60%) і коротшу середню тривалість хвороби

(5 проти 12 місяців) [5]. За даними обсерваційних досліджень, тривалість хвороби зазвичай становить 1-10 років [6, 7]; але до 40% пацієнтів можуть хворіти > 10 років [8]. Приблизно дві третини пацієнтів з ХСК повідомляють про системні скарги – біль у суглобах і втому; поширеність системних проявів вища в разі тривалої хвороби (> 4 роки) [9].

При ХСК пухирі з'являються спонтанно внаслідок невідомих (ідіопатична кропив'янка) чи відомих причин. Зокрема, можливе загострення хвороби у відповідь на тригери: стрес, фізичні подразники (частіше при супутній ХИК), дієта, псевдоалергени, паразитарні інвазії, інфекції (простий герпес, HHV-4, HHV-6, норовірус, SARS-CoV-2), лікування нестероїдними протизапальними засобами, вакцинація проти COVID-19 [2, 3, 10-12].

Пухирі мають різні розмір і форму, часто оточені еритемою; пацієнти переважно вказують на свербіж та/або печіння. Кожен ізольований випадок ХСК зникає впродовж 24 годин; можливий супутній АН, який зникає протягом 72 годин [1]. Зокрема, в 57% пацієнтів спостерігаються лише пухирі, в 37% – пухирі з АН, у 6% – ізольований АН [3]. Пухирі можуть з'явитися на будь-якій ділянці тіла, однак переважною



Рис. 1. Класифікація кропив'янки [1, 2]

локалізацією є руки та ноги; АН найчастіше виникає на обличчі й характеризується глибокою припухлістю в нижній частині дерми, підшкірної тканини або слизових оболонок, що виникає раптово та часто супроводжується відчуттям поколювання, печіння або стиснення [3].

Ознаки та симптоми ХСК можуть виникати щоденно або мати періодично рецидивний перебіг з появою в будь-який час доби, найчастіше ввечері [1, 14]. Можлива спонтанна ремісія ХСК у будь-який час; але понад 50% пацієнтів не досягають ремісії через 5 років. За даними огляду літератури, кумулятивні середньозважені оцінки спонтанної ремісії через 1, 5 і 20 років становили 17, 45 і 73% відповідно [15].

ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ Й ЕНДОТИПИ

Механізм активації мастоцитів (тучних клітин) у разі ХСК зазвичай аутоімунний. Розрізняють два ендотипи: 1) автоалергічний ендотип типу 1 характеризується утворенням IgE-автоантитіл проти таких автоалергенів, як тиреопероксидаза (ТПО) й інтерлейкін-24 (ІЛ-24); 2) аутоімунний ендотип типу 2b характеризується наявністю автоантитіл класу IgG (іноді IgA чи IgM) проти високоафінного рецептора IgE (FcεRI) або пов'язаних з ним IgE [10, 16]. Обидва ендотипи включають перехресне зв'язування FcεRI й активацію низхідних сигнальних шляхів через

тирозинкіназу Брутона [10, 17, 18] (рис. 2). Можливі також неімунні шляхи активації, зокрема через Mas-споріднений, спарений із G-білком рецептор Х2 (MRGPRX2) – багатолігандний рецептор, який опосередковує дегрануляцію мастоцитів, базофілів та еозинофілів через IgE-незалежну активацію [19].

Активация мастоцитів призводить до вивільнення низки запальних медіаторів (гістамін, цитокіни 2-го типу, хемокіни) та синтезу ейкозаноїдів [3, 20]. Надалі відбуваються активація сенсорних нервів, вазодилатація та збільшення проникності судин, що спричиняє утворення пухирів та/або АН [1, 20]. Гострий свербіж виникає у відповідь на гістамін, що виділяється мастоцитами, базофілами та кератиноцитами; передача сигналу відбувається гістамінергічним шляхом. Хронічний свербіж опосередкований пруритогенами (протеази, цитокіни, хемокіни), які секретують мастоцити, гранулоцити, макрофаги, лімфоцити, кератиноцити та нейрони; шляхи передачі сигналу при цьому негістамінергічні [21].

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КРОПИВ'ЯНКОЮ

Міжнародні настанови EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (2022) пропонують індивідуальний підхід до ведення пацієнтів із кропив'янкою. Його основні стратегії ілюструє рисунок 3 [1].

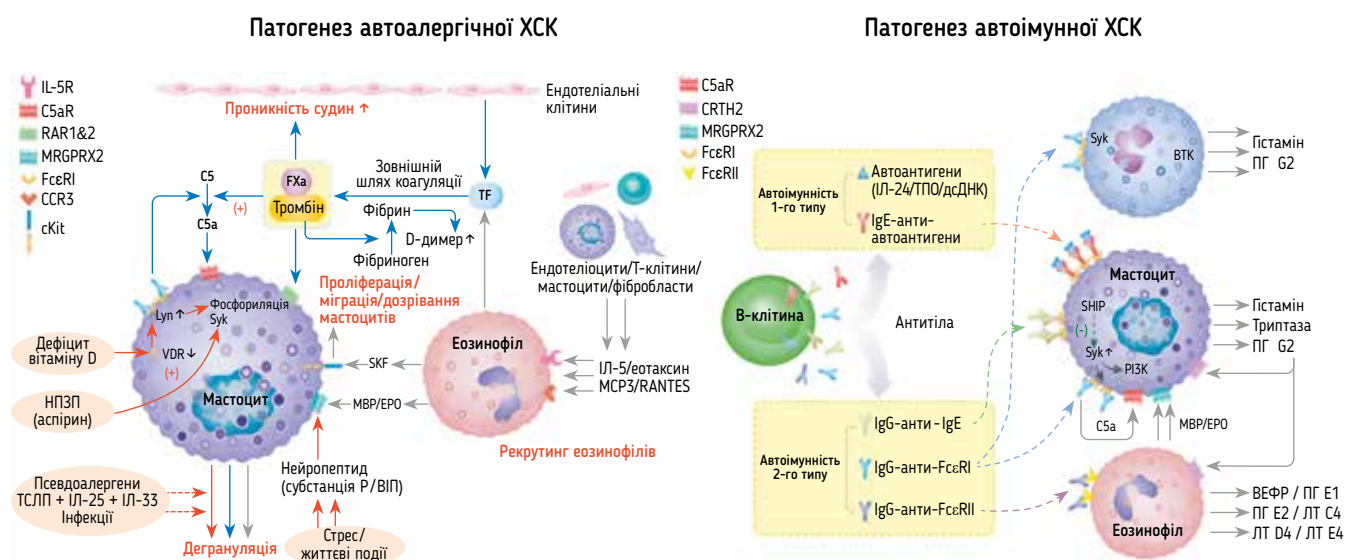


Рис. 2. Патогенетичні механізми хронічної кропив'янки [18]

Примітки. ВЕФР – васкулярний ендотеліальний фактор росту; ВІП – вазоактивний інтестинальний пептид; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ТСПП – тимічний стромальний лімфопоетин; ПГ – простагландин; ЛТ – лейкотрієн; ВТК – тирозинкіназа Брутона; C5a – компонент 5a; C5aR – рецептор C5a; Fxα – активований фактор X; TF – тканинний фактор; FcεRI – високоафінний рецептор IgE; FcεRII – низькоафінний рецептор IgE; Syk – селезінкова тирозинкіназа; PAR – рецептор, активований протеазою; VDR – рецептор вітаміну D; SCF – фактор стовбурових клітин; MRGPRX2 – Mas-споріднений, спарений із G-білком рецептор Х2; EPO – еозинофільна пероксидаза; IL-5R – рецептор ІЛ-5; MCP3 – моноцитарний хемотактичний протеїн-3.

✓	ПІДТВЕРДЖЕННЯ	Диференційний діагноз для виключення інших потенційних причин
✓	ПРИЧИНА	Визначення показників автоімунних ендотипів хронічної спонтанної кропив'янки
✓	КОФАКТОРИ	Визначення потенційних тригерів
✓	КОМОРБІДНІСТЬ	Діагностика супутніх захворювань (хронічна індукована кропив'янка, автоімунні хвороби)
✓	НАСЛІДКИ	Виявлення стресу, тривоги, депресії, розладів сну, сексуальної та когнітивної дисфункції; оцінка працездатності та соціальної ефективності
✓	КОМПОНЕНТИ	Оцінка потенційних біомаркерів або предикторів відповіді на лікування
✓	ПЕРЕБІГ	Моніторинг активності кропив'янки, негативного впливу та контролю хвороби

Рис. 3. Стратегії ведення пацієнтів із кропив'янкою [1]

ДІАГНОСТИКА

Основні кроки обстеження пацієнтів з підозрою на ХК включають:

- 1) докладний анамнез;
- 2) об'єктивне обстеження;
- 3) базові лабораторні тести: загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); для пацієнтів, які перебувають під наглядом спеціаліста, – загальні IgE й IgG, антитіла до ТПО;
- 4) визначення активності, стану контролю та негативних впливів хвороби з використанням інструментів оцінювання результатів, про які повідомляє пацієнт:
 - тижнева шкала активності кропив'янки (UAS7) і шкала активності АН (AAS) для визначення активності хвороби та відповіді на лікування;
 - контрольні тести на кропив'янку (UCT) й АН (AECT) для оцінювання стану контролю хвороби;
 - опитувальники якості життя при ХК (CU-Q2oL) й АН (AE-QoL) [1].

На жаль, у клінічній практиці цей перелік не завжди виконується [2].

Щоби спростити діагностичний процес та уникнути багаторазових консультацій, під час збору анамнезу потрібно з'ясувати всі деталі, вказані в таблиці 1 [2, 22, 23]. Важливі запитання, котрі слід поставити пацієнтам з підозрою на ХСК для виключення інших діагнозів, підсумовано в таблиці 2 [2, 23].

Вигляд пухирів за кропив'янки й АН при об'єктивному обстеженні демонструє рисунок 4. Подряпини й екскоріації не характерні, оскільки пацієнти зазвичай труть, а не дряпають пухирі. Отже, виявлення розчухів допомагає відрізнити кропив'янку від atopічного дерматиту, якому притаманні значні екскоріації [24].

Специфічних біомаркерів ХСК немає, окремі лабораторні тести дають змогу диференціювати ендотипи й оцінити тяжкість хвороби (табл. 3) [2].

Розгорнуте тестування на харчову/інгаляційну алергію показане лише в окремих випадках, коли на алергію вказують особистий анамнез та об'єктивне обстеження пацієнта [1]. Тестування на антинуклеарні антитіла (ANA) не рекомендоване, але рішення провести тест на ANA чи інші автоімунні маркери можливе за підозри на автоімунні хвороби [27].

Міжнародні настанови EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (2022) надають заснований на доказах алгоритм діагностики кропив'янки (рис. 5) [1].

ТАБЛИЦЯ 1. Контрольний перелік для збору анамнезу в пацієнтів із кропив'янкою [2, 22]

Дані анамнезу	Типова характеристика при кропив'янці
Час появи симптомів	Дуже швидкий (хвилини, години)
Час доби, коли з'являються симптоми	Вечір/ніч
Тривалість окремого висипу	24 години
Форма пухирів	Уртикарний васкуліт з пурпурою
Розмір пухирів	Понад 5 мм
Колір пухирів	Еритема, непомітна на темній шкірі
Локалізація пухирів	Руки, ноги
Характеристика симптомів	Набряк, свербіння, пекучі відчуття, біль
Сімейний та особистий анамнез кропив'янки	Кропив'янка в батьків, братів/сестер
Тригери	Стрес, їжа, приймання нестероїдних протизапальних препаратів
Медичний та особистий анамнез	Супутні хвороби (запальні, ендокринні, автоімунні хвороби, психічні розлади). Статус зайнятості (праця, навчання)

ТАБЛИЦЯ 2. Рекомендовані запитання для виключення іншої патології [2, 23]

Запитання	Відповідь указує на
1. Коли ви вперше помітили пухири?	Пухири від народження / з раннього дитинства вказують на спадкові автозапальні хвороби
2. Як довго зберігаються пухири?	Тривалість >24-48 годин указує на уртикарний васкуліт
3. Чи з'являються синці або зміна кольору шкіри після зникнення пухирів?	Післязапальна гіперпигментація вказує на стійкіші хвороби, не пов'язані з ХСК, зокрема уртикарний васкуліт
4. Чи супроводжуються пухири свербінням/печінням/болем?	Свербіння – основна характеристика ХСК, можливе також печіння через нейропатичний свербіж. Печіння часто супроводжує пухири при автозапальних хворобах. Печіння та/або біль указують на уртикарний васкуліт
5. Чи виникають пухири епізодично?	Рецидивна поява пухирів у поєднанні із системними симптомами притаманна ХСК й автозапальним хворобам
6. Чи існують певні фізичні чинники, які можуть спровокувати пухири?	При періодичному синдромі, асоційованому з кріопірином, виникнення пухирів пов'язане з холодом, але прямий контакт з холодом їх зазвичай не спричиняє, на відміну від класичної холодової кропив'янки
7. Окрім пухирів, чи є якісь супутні симптоми (біль у суглобах, лихоманка чи втома)?	Супутні симптоми часто спостерігаються в пацієнтів з уртикарним васкулітом або автозапальними хворобами
8. Чи маєте ви родичів з подібними скаргами?	Вказує на спадкові автозапальні розлади, як-от періодичний синдром, асоційований із кріопірином
9. Чи було покращення шкірних симптомів після прийому H ₁ -антигістамінних засобів?	Значна частка пацієнтів з ХСК реагує на H ₁ -антигістамінні засоби, які зазвичай неефективні при уртикарних васкулітах і автозапальних захворюваннях



Рис. 4. Пухири при кропив'янці (ліворуч) і ангіоневротичний набряк (праворуч) [25, 26]

ТАБЛИЦЯ 3. Запропоновані лабораторні біомаркери ХСК [2]

Ендотип типу 1	Ендотип типу 2b	Тяжка хвороба
• Нормальний/високий загальний IgE	• Низький загальний IgE • Високий рівень антитіл проти ТПО класу IgG (IgG-анти-ТПО) • Високе співвідношення IgG-анти-ТПО / загальний IgE	• Базопенія • Еозинопенія • Високий рівень СРБ

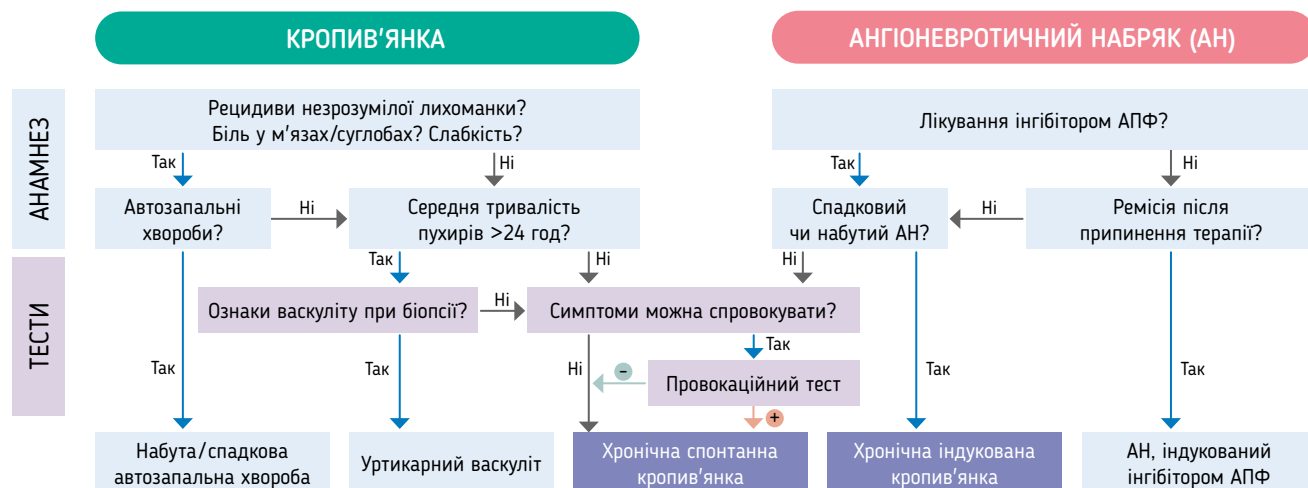


Рис. 5. Алгоритм діагностики хронічної кропив'янки [1, 2]

Примітка. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

Диференційний діагноз

Важливо диференціювати ХК від інших станів, які проявляються пухирями та/або АН (рис. 6) [1, 18].

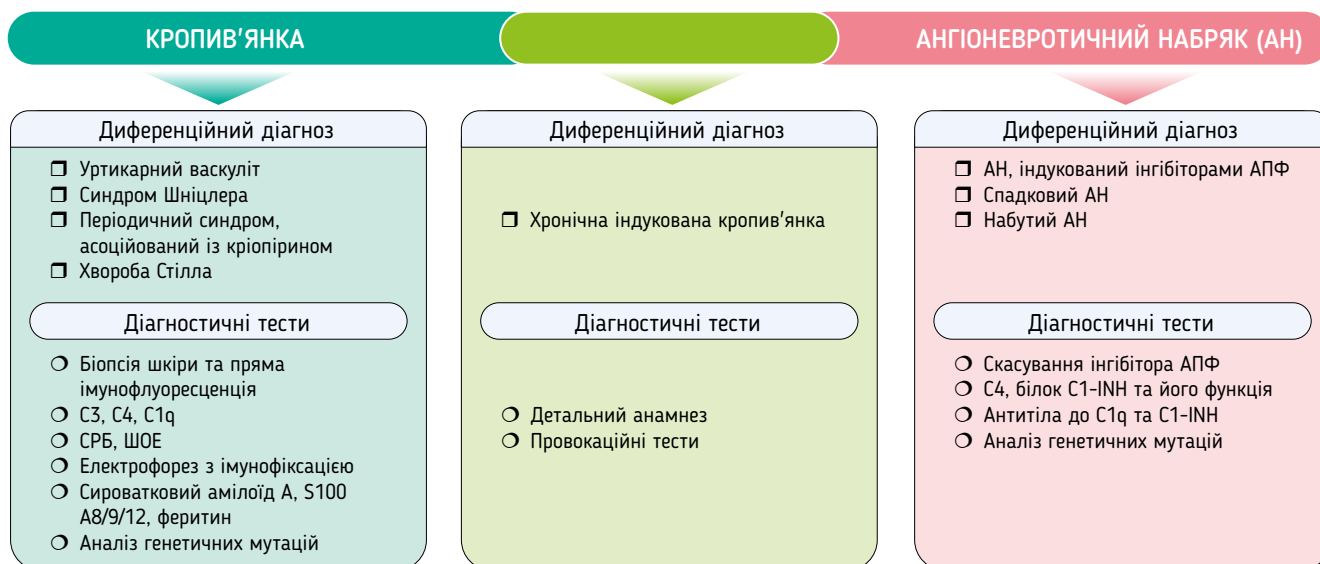


Рис. 6. Диференційний діагноз кропив'янки й ангіоневротичного набряку та відповідні діагностичні тести [18]

Зокрема, дермографізм часто співіснує з ХСК. Інші рідкісні стани включають уртикарний васкуліт, мастоцитоз, синдром активації мастоцитів, автозапальні синдроми (періодичний синдром, асоційований із кріопірином, або синдром Шніцлера), опосередкований брадикініном АН, медикаментозний уртикарний висип, екзематозний уртикарний дерматит, синдром Велла, бульозний пемфігоїд, реакції на укуси комах і багатоформна еритема [28]. У пацієнтів з ізольованою кропив'янкою слід виключити уртикарний васкуліт, уртикарний пемфігоїд та інші автозапальні хвороби; пацієнти з ізольованим АН потребують диференціації з АН, опосередкованим брадикініном, індукованим інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та спадковим АН [1, 2, 18].

МОЖЛИВІ ВИКЛИКИ НА ЕТАПІ ДІАГНОСТИКИ

Незважаючи на простий процес діагностики ХК, який ґрунтується на докладному анамнезі й окремих лабораторних тестах, поширеною проблемою є тривалі затримки встановлення діагнозу через періодичність симптомів і недостатню обізнаність про хворобу [29]. Від появи симптомів ХК до встановлення діагнозу минає в середньому 2-4 роки, іноді до 15 років [3, 29]. Дослідження в США показало, що серед пацієнтів з ХСК період очікування від першої консультації лікаря до встановлення діагнозу становив 14 тижнів; 45% пацієнтів уперше контактували з лікарем лише через 6 тижнів після появи симптомів [30].

Іноді до встановлення діагнозу пацієнти відвідують різних фахівців – сімейного лікаря, алерголога, дерматолога, ендокринолога, ревматолога [29]. Зокрема, дослідження, проведене в Італії, вказує, що 75% пацієнтів відвідали ≥ 3 лікарів до встановлення діагнозу ХСК та призначення відповідного лікування [31].

ХК є непередбачуваною хворобою з можливими рецидивами після місяців – років повної ремісії [1]. Останні дослідження вказують на частоту рецидивів на рівні 6-31% [3]. Окрім того, ХК асоціюється з широким спектром супутніх захворювань: патологія щитоподібної залози, психічні розлади, atopічні, ревматичні та запальні хвороби, остеопороз і рак, особливо в разі тривалого перебігу [32, 33]. За даними обсерваційного дослідження, ХК асоціюється з підвищеним ризиком виникнення аутоімунних захворювань, особливо в жінок, які діагностують упродовж 10 років після встановлення діагнозу ХК [34].

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

Рекомендації, засновані на доказах

Лікування ХСК ґрунтується на поетапному підході відповідно до тяжкості хвороби та відповіді на лікування. Сучасні стандартні методи лікування переважно спрямовані на гістамін та IgE. Запропонований міжнародними настановами алгоритм лікування наведено на рисунку 7 [1].

Згідно з настановами EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI стандартним лікуванням I лінії ХК

є неседативні або мінімально седативні антигістамінні засоби другого покоління (АГЗ II). Антигістамінні засоби першого покоління (АГЗ I) не рекомендуються через виражені седативний і антихолінергічний ефекти, взаємодію з алкоголем та іншими лікарськими засобами. Якщо стандартної дози АГЗ II недостатньо для контролю симптомів, рекомендується збільшення дози до 4 разів [1].

Омалізумаб – моноклональне антитіло проти IgE, що рекомендують як додаткову терапію до АГЗ II для дорослих і підлітків (≥12 років) з ХСК та неадекватною відповіддю на АГЗ. Рекомендована початкова доза – 300 мг що 4 тижні підшкірно [1]. У 2021 р. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) дозволило самостійний прийом омалізумабу після принаймні 3 доз під наглядом лікаря пацієнтам з ХСК за відсутності анафілаксії або реакцій гіперчутливості в анамнезі [35]. Існують надійні клінічні та реальні докази, що підтверджують ефективність і безпеку омалізумабу в лікуванні ХСК та різних видів ХІК. Омалізумаб запобігає розвитку АН, помітно покращує якість життя, підходить для тривалого застосування й ефективний у разі рецидиву хвороби після припинення лікування [36-44].

За відсутності контролю на тлі терапії АГЗ II й омалізумабом до 6 місяців рекомендовано імуносупресант циклоспорин А в дозі 3,5-5 мг/кг/добу як доповнення до АГЗ II [1]. Ефективність циклоспорину для лікування ХСК продемонстровано в клінічних випробуваннях і реальній практиці [45].

Короткий курс системних кортикостероїдів включено до рекомендацій щодо швидкого контролю тяжких загострень ХК – до 10 днів у мінімально ефективній дозі через серйозні побічні ефекти на тлі

тривалого лікування. За можливості рекомендується уникати призначення кортикостероїдів [1].

Альтернативні варіанти лікування, що можуть виявитися ефективними в окремих випадках, включають азатіоприн, гідроксихлорохін, мікофенолату мофетил, метотрексат, дапсон, фототерапію; їх слід використовувати з обережністю через відсутність доказів [1].

Новітні методи лікування

Глибше вивчення патогенезу сприяло відкриттю понад 10 молекул таргетної терапії, які нині проходять клінічні випробування в пацієнтів з резистентною ХСК [46]. Таргетна терапія спрямована на пригнічення мастоцитів через вплив на інгібіторні рецептори або на зменшення кількості тучних клітин [1]. Зокрема, ремібрутиніб націлений на тирозинкіназу Брутона, яка передає сигнали FcεRI та B-клітинного рецептора, тобто контролює FcεRI-опосередковану активацію мастоцитів і утворення автоантитіл B-клітинами [2, 46, 47]. Ремібрутиніб пройшов дослідження II фази за участю 311 пацієнтів з ХСК, рефрактерних до АГЗ II, продемонструвавши високу ефективність порівняно з плацебо; більшість побічних явищ були легкого-середнього ступеня тяжкості [48]. Мішенню барзолволімабу є KIT – рецептор клітинної поверхні, присутній на мастоцитах, що має потенціал зменшення їх кількості та/або пригнічення диференціації [47, 49]. Барзолволімаб продемонстрував сприятливий профіль безпеки та клінічну активність у I фазі дослідження багаторазових, щоразу більших доз у дорослих з помірно-тяжкою ХСК, рефрактерною до АГЗ II [50]. Важливу роль у патогенезі ХСК відіграють запальні цитокіни ІЛ-4 й ІЛ-13, здатні активувати мастоцити, базофіли й еозинофіли. Дупілумаб –

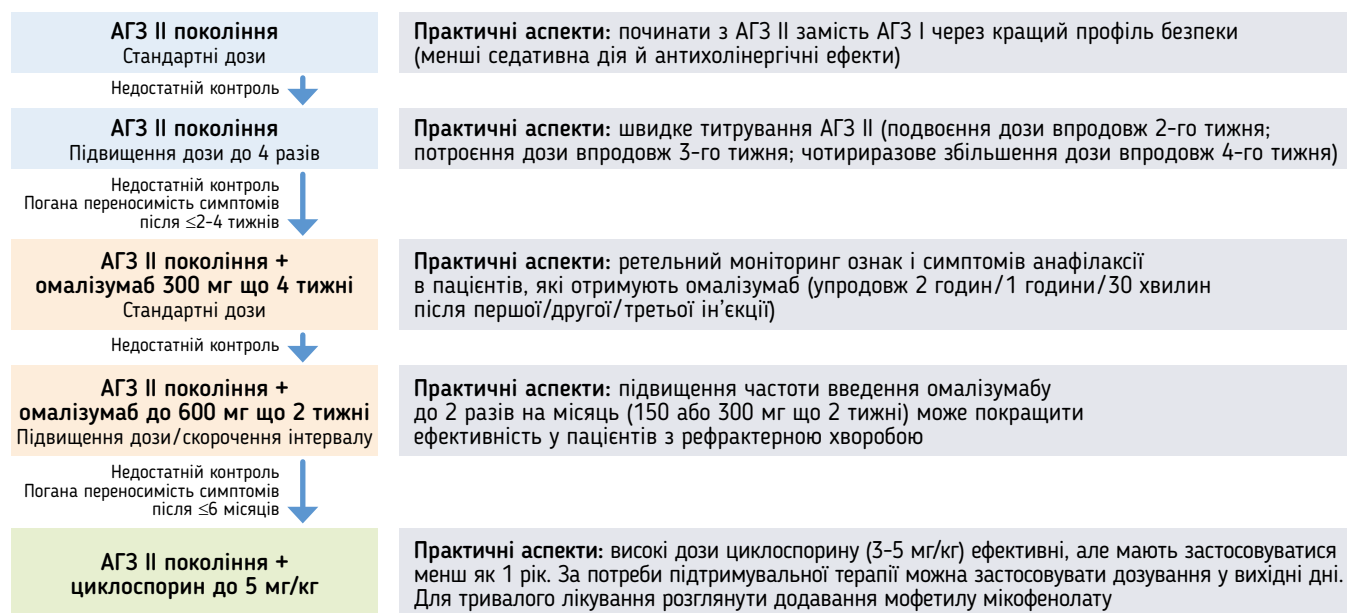


Рис. 7. Алгоритм лікування кропив'янки [1, 2]

моноклональне антитіло, яке блокує рецептор ІЛ-4R α , запобігаючи передачі сигналів ІЛ-4 й ІЛ-13, пройшов два рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження III фази в пацієнтів з ХСК [51].

МОЖЛИВІ ВИКЛИКИ НА ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

Недотримання рекомендацій

Для досягнення оптимальних результатів украї важливо дотримуватися настанов, що не завжди виконується в реальній клінічній практиці [2]. Зокрема, проведене у 2017 р. глобальне опитування лікарів (n=1140, більшість – алергологи / клінічні імунологи) виявило, що майже третина лікарів не дотримується настанов або відхиляється від рекомендацій. Фахівці, які дотримувалися рекомендацій, частіше використовували АГЗ II як терапію I лінії (64 проти 36%) і вказували на їхню ефективність порівняно з лікарями, які не дотримувалися рекомендацій [52]. Інше дослідження, проведене у Великій Британії, показало значну розбіжність між різними фахівцями щодо настанов, які вони використовують для ведення пацієнтів з ХК та відмінності в застосуванні АГЗ I [53].

Проблеми, пов'язані з використанням АГЗ

Основним медіатором, що вивільняється під час активації мастоцитів, є гістамін, який може мати прозапальну або протизапальну дію залежно від зв'язування з певним гістаміновим рецептором (H₁, H₂, H₃, H₄). H₁-рецептори відповідають за захисну й імунорегуляторну дії гістаміну, а також за гострі та хронічні алергічні запалення. Їх експресія широко представлена в організмі: нерви, ендотелій, гладкі м'язи судин, респіраторний епітелій, печінка, дендритні клітини та лімфоцити. Зв'язування гістаміну з H₁-рецепторами на дрібних венулах зумовлює утворення набрякових еритематозних пухирів (кропив'янки) або АН унаслідок розширення та підвищення проникності судин, що спричиняє витік плазми в інтерстицій. Окрім того, гістамін індукує стимуляцію сенсорних нервів, що призводить до свербіння, а також залучення еозинофілів, базофілів, нейтрофілів та інших імунних клітин, які інфільтрують пухири [54].

Термін «антигістамінний засіб» стосується лише препаратів, які діють на H₁-рецептори; антагоністи інших гістамінових рецепторів не є АГЗ. Фактично АГЗ – це зворотні агоністи конституційно активних H₁-рецепторів, здатні знижувати активність гістаміну в H₁-рецепторах і антагонізувати його впливи шляхом стабілізації H₁-рецептора в неактивній конформації. Тому їх називають «H₁-АГЗ», а не «антагоністами гістаміну» [54].

АГЗ усувають місцеву вазодилатацію та зменшують спричинену гістаміном проникність судин,

що усуває місцевий набряк. Окрім блокування дії гістаміну на рецептори дрібних судин і сенсорних нейронів, АГЗ опосередковано зменшують алергічне запалення, пригнічуючи накопичення запальних клітин у тканинах й імунну відповідь на антигени, впливаючи на ядерний фактор кВ та кальцієві канали [54].

Селективність АГЗ I до H₁-рецепторів низька; вони мають спорідненість до мускаринових, серотонінергічних і α -адренорецепторів, а також до кальцієвих каналів серця, що призводить до низки побічних ефектів: запор, сухість у роті, розмитість зору. При передозуванні АГЗ I, зокрема дифенгідраміну, можливі антихолінергічні ефекти: лихоманка, припливи, тахікардія, гіпотензія, судоми, сонливість, марення, розширення зіниць, затримка сечі, пригнічення дихання та кома [54]. Через ліпофільність АГЗ I проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і потенційно здатні пригнічувати центральну нервову систему, спричиняючи психомоторні розлади, сонливість, коматозний стан або навіть смерть. Але частіше їх застосування асоціюється із седативним ефектом, тому нерідко їх називають седативними АГЗ. Натомість АГЗ II мають більшу селективність до H₁-рецепторів і позбавлені вказаних побічних ефектів [54].

Іншою важливою проблемою при застосуванні АГЗ I є кардіотоксичність, особливо при передозуванні або прийманні високих доз [65]. До групи високого ризику належать особи похилого віку, пацієнти з поліморбідністю та поліпрагмазією. Найчастіше кардіотоксичність зумовлена блокадою потенціалозалежних K_r-каналів hERG (Kv11.1), що призводить до подовження інтервалу QT і небезпечних для життя аритмій [66]. На сьогодні немає повідомлень щодо клінічно значущих кардіотоксичних ефектів АГЗ II, вказаних у таблиці 4, навіть у разі застосування вищих доз [66].

Численні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) забезпечили надійну доказову базу щодо використання АГЗ II при ХК: ефективність не поступається або перевищує АГЗ I, але седативна дія та ризик інших побічних ефектів значно нижчі через вищу селективність до H₁-рецепторів і обмежене проникнення в мозок. Окрім того, суттєво довший період напіввиведення АГЗ II (табл. 4) забезпечує можливість дозування 1 раз на добу, що покращує прихильність до лікування [54].

Отже, АГЗ II є препаратами першого вибору при кропив'янці. Лікування проводиться за принципом «стільки, скільки потрібно, але якнайменше» з урахуванням активності та контролю хвороби. Мета – безперервне й безпечне лікування з повним контролем симптомів і стійкою нульовою активністю хвороби [54].

Чи вказує це на потребу цілковитої відмови від використання АГЗ І у клінічній практиці? АН, опосередкований мастоцитами, є набагато поширенішим за інші варіанти – опосередкований брадикініном або спадковий АН. Підозра на спадковий АН має виникати, коли пацієнти повідомляють про будь-яку з таких ознак: 1) позитивний сімейний анамнез; 2) поява симптомів у дитинстві / підлітковому віці; 3) періодичні больові абдомінальні симптоми; 4) поява набряку верхніх дихальних шляхів; 5) відсутність реакції на АГЗ, кортикостероїди, омалізумаб або адреналін; 6) наявність продромальних ознак або симптомів перед набряками; 7) відсутність пухирів [55]. Виникнення АН на обличчі (язик, глотка, гортань) становить ризик для життя [56]. Тому, якщо анамнез не відповідає спадковому АН, показано негайну терапію, яка включає АГЗ, за потреби адреналін і кортикостероїд [55]. Саме в таких випадках короткочасне використання АГЗ І цілком виправдане, зважаючи на швидкість дії та наявність ін'єкційних форм (табл. 4). На сьогодні немає РКД щодо ефективності

застосування АГЗ при АН і анафілаксії [57, 58]. Знайдено лише одне ретроспективне дослідження за участю 146 пацієнтів, які відповідали критеріям NIAID/FAAN для діагностики анафілаксії. Пацієнти експериментальної групи (n=62) отримували комбінацію АГЗ І хлоропіраміну та H₂-блокатора ранітидину, пацієнти групи контролю (n=84) – тільки хлоропірамін. Наприкінці догоспітального лікування анафілаксії в пацієнтів експериментальної групи зафіксовано вищі показники діастолічного тиску та нижчі – частоти серцевих скорочень (обидва p<0,001). Наприкінці лікування в експериментальній групі спостерігалось достовірне підвищення середнього артеріального тиску порівняно з початковими значеннями. Час зникнення шкірної кропив'янки та свербіння в експериментальній групі був на 18 хвилин коротшим, аніж у групі контролю (41±14 проти 59±25 хвилин). Автори дійшли висновку, що, хоча комбінація хлоропіраміну й ранітидину не є потенційно рятівним варіантом лікування анафілаксії, позитивні серцево-судинні ефекти та швидше зникнення шкірних симптомів

ТАБЛИЦЯ 4. Основні характеристики найуживаніших H₁-антигістамінних засобів [54]

Препарат, СДД	Фармакокінетика			Особливості застосування
	ПД	ТД	ПМ	
I покоління				
Дифенілгідрамін ¹ , 75-150 мг в/м, в/в	1 година	4-6 годин	+	Корекція дози при печінковій недостатності. Не рекомендований під час вагітності, особам похилого віку, в педіатричній практиці. Можлива клінічно значуща лікарська взаємодія
Хлоропірамін ² , 75-100 мг; 1-2 мл (20-40 мг) в/м, в/в	15-30 хвилин	3-6 годин	+	Корекція дози при печінковій недостатності. Протипоказаний за вагітності та годування грудьми; обережність в осіб похилого віку. Застосування в дітей: таблетки – від 3 років, ін'єкційна форма – від 1 місяця (до 2 мг/кг). Можлива клінічно значуща лікарська взаємодія
II покоління				
Рупатадин, 10 мг	2 години	24 години	+	Корекція доз за печінкової та ниркової недостатності. Дослідження на тваринах не вказують на ризик уроджених аномалій у разі застосування під час вагітності рупатадину та дезлоратадину; при застосуванні лоратадину несприятливих наслідків за вагітності не очікується. У лоратадину та дезлоратадину екскреція в грудне молоко низька. У пацієнтів похилого віку обережно застосовувати рупатадин у разі печінкової недостатності, при застосуванні лоратадину та дезлоратадину можливі антихолінергічні ефекти. Можлива клінічно значуща лікарська взаємодія
Лоратадин, 10 мг	2 години	24 години	+	
Дезлоратадин, 5 мг	2 години	24 години	+	Корекція дози при печінковій і нирковій недостатності для фексофенадину. Дослідження на тваринах і в людей не вказують на проблеми при застосуванні під час вагітності; низька екскреція в грудне молоко. Безпечніші в похилому віці. Можлива клінічно значуща взаємодія з р-глікопротеїнами
Фексофенадин, 120-180 мг	2 години	24 години	<8%	
Біластин, 20 мг	2 години	24 години	–	Корекція дози при печінковій і нирковій недостатності. Дослідження на тваринах (мало інформації) не вказують на небажані впливи на ембріон чи внутрішньоутробний розвиток. В осіб похилого віку з обережністю при печінковій недостатності та поліпрагмазії. Можлива клінічно значуща лікарська взаємодія
Ебастин, 10-20 мг	2 години	24 години	+	
Цетиризин, 10 мг	1 година	24 години	<40%	Корекція дози при печінковій і нирковій недостатності. Дослідження на тваринах і в людини не вказують на проблеми при застосуванні під час вагітності; низька екскреція в грудне молоко. У пацієнтів похилого віку можливий седативний ефект. Клінічно значуща лікарська взаємодія малоімовірна
Левосетиризин, 5 мг	1 година	24 години	<15%	

Примітки. ¹ Димедрол; ² Супрастин. СДД – стандартна добова доза для дорослих; ПД – початок дії; ТД – тривалість дії; ПМ – печінковий метаболізм; в/м – внутрішньом'язово; в/в – внутрішньовенно.

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



виправдовують її застосування як додаткової терапії не загрозової для життя анафілаксії; існує нагальна потреба масштабних РКД для встановлення найбільш відповідного моменту призначення комбінації H_1 -АГЗ та H_2 -блокаторів у лікуванні анафілаксії й оцінювання їх внеску в терапевтичні результати [59].

Крім того, деякі національні настанови пропонують використання АГЗ I як терапії II лінії, про що йтиметься нижче [60, 61].

Резистентність до АГЗ

Від третини до двох третин пацієнтів з ХК не відповідають на стандартні дози АГЗ II [62-64]. За відсутності лікування або адекватного контролю ХК негативно впливає на якість життя, емоційний добробут, повсякденну діяльність, якість сну та продуктивність пацієнтів [4]. Окрім того, ХК асоціюється зі значними прямими та непрямыми витратами, включаючи відвідування закладів охорони здоров'я, потребу невідкладної допомоги та нижчу продуктивність праці [4, 67].

Якщо міжнародна настанова EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI та низка національних настанов підтримують застосування стандартних доз АГЗ II як терапії I лінії, то в рекомендаціях щодо терапії II лінії є певні розбіжності [1, 60, 61, 68, 69]. Міжнародна настанова пропонує збільшення дози АГЗ II до 4 разів і не підтримує комбіновану терапію різними АГЗ II через відсутність переваг [1]. Стратегію збільшення дози випробовувано для всіх АГЗ II, вказаних у таблиці 4 [70]. Натомість американські настанови окреслюють 5 різних варіантів терапії II лінії, які можна застосовувати окремо або в комбінації: збільшення дози попереднього АГЗ II; додавання іншого АГЗ II, або H_2 -блокатора, або антагоніста лейкотрієнових рецепторів, або АГЗ I перед сном [60]. Турецькі настанови пропонують перейти на інший АГЗ II, китайські – рекомендують 4-разове збільшення дози АГЗ II або додавання АГЗ II чи АГЗ I [61, 69].

Єдине РКД, в якому прямо порівнювали комбінацію АГЗ II та збільшення дози АГЗ II, включало 234 пацієнтів з ХК, яких рандомізовано на дві групи. Пацієнти експериментальної групи приймали стандартні дози левоцетиризину й ебастину, пацієнти контрольної – отримували левоцетиризин. Установлено значно кращу клінічну ефективність лікування в експериментальній групі порівняно з групою контролю; крім того, після лікування в експериментальній групі відзначено більш значуще зниження сироваткових біомаркерів – фактора некрозу пухлин- α , IL-6 та IL-10 [71]. Нещодавнє багатоцентрове експериментальне дослідження в реальному житті порівнювало клінічну ефективність і безпеку лікування ХСК II лінії згідно з міжнародними й американськими рекомендаціями. Дослідження тривало 52 тижні та включало 169 пацієнтів. Порівнювалися такі режими: 2-разова та 4-разова

дози АГЗ II; еквівалентні дози комбінації АГЗ II; 4-разова доза АГЗ II + H_2 -блокатор або антагоніст лейкотрієнових рецепторів; еквівалентна доза комбінації АГЗ II + H_2 -блокатор або антагоніст лейкотрієнових рецепторів. Ефективність і безпеку продемонстрували як група підвищених доз АГЗ II, так і група комбінації АГЗ II. На 52-му тижні не було суттєвих відмінностей між групами підвищення дози та комбінованої терапії за такими показниками: 1) частота повної ремісії після терапії (відсутність симптомів принаймні 4 тижні без лікування); 2) частота повної ремісії під час терапії (відсутність симптомів у пацієнтів, які приймають ліки); 3) частота обох «станів ремісії». За відсутності статистичних переваг частота відповіді в групі 2-разової дози АГЗ II була дещо вищою, ніж у групі 2-разової комбінації різних АГЗ II (18,3 проти 14,8% відповідно) [72]. У нещодавньому ретроспективному дослідженні за участю 657 пацієнтів з ХК (556 – із ХСК та 101 – із ХІК) у контексті терапії II лінії показано дещо вищу частоту ремісії при застосуванні режиму 2-разової дози АГЗ II порівняно з групою 2-разової комбінації різних АГЗ II (46,3 проти 35,8%), хоча відмінності не були статистично значущими; що стосується 4-разової дози АГЗ II, то рівень ремісії в цій групі виявився найменшим (29,4%). Коли групи з 2-разовим і 4-разовим дозуванням АГЗ II об'єднали в одну групу та порівняли з групою, яка отримувала 2-разову комбінацію різних АГЗ II, та групою, яка отримувала стандартну дозу АГЗ II + АГЗ I, частота ремісії становила, відповідно, 38,3; 35,8 та 37,5% [62]. Інше нещодавнє рандомізоване відкрите дослідження порівнювало два режими лікування ХК II лінії: 4-разову дозу АГЗ II та комбінацію 4 різних АГЗ II. Після 4 тижнів лікування статус контролю кропив'янки за оцінкою спеціалістів класифікували як «добре контрольований», «частково контрольований» або «неконтрольований». Частка «добре контрольованих» пацієнтів у групі 4-разової дози АГЗ II була дещо вищою, але не статистично значущою – 57,7 проти 46,4% у групі комбінації 4 різних АГЗ II ($p=0,616$). Проте частка пацієнтів з нульовим показником активності за шкалою UAS7 істотно переважала в групі 4-разової дози АГЗ II – 40 проти 10,7% у групі комбінованої терапії ($p=0,030$). Різниця в частоті побічних реакцій між двома групами лікування не виявлено [73].

Докази щодо частоти відповіді на вищі дози АГЗ II дуже різняться. Систематичний огляд з метааналізом повідомляє про ремісію в 63% випадків [63]. За даними інших досліджень, хвороба залишається неконтрольованою у 18-70% пацієнтів [64, 74, 75]. За даними глобального проспективного дослідження AWARE (A World-wide Antihistamine-Refractory chronic urticaria patient Evaluation), 42% пацієнтів з неконтрольованою ХК після підвищеної дози АГЗ II не отримували подальшої інтенсифікації до терапії III лінії [64].

Через відсутність добре спланованих клінічних випробувань, які порівнювали б ефективність і безпеку всіх сучасних АГЗ II при кропив'янці, настанови EAACI/WAO/GA²LEN не надають рекомендацій щодо вибору АГЗ II. Тому клініцисти здійснюють вибір з огляду на власний досвід. Оскільки АГЗ II все ж різняться за ступенем спорідненості до рецепторів, фармакокінетикою й особливістю застосування в певних підгрупах (табл. 4), ці нюанси обов'язково треба враховувати в кожному окремому випадку.

Заслуговує на увагу препарат левоцетиризин – покращена версія цетиризину, тобто активний ліво-обертальний енантіомер з удвічі вищою спорідненістю до H₁-рецептора та в 600 разів вищою спорідненістю до H₁-рецепторів порівняно з рецепторами інших типів – холінергічних, мускаринових, серотонінових [76]. Низький ступінь метаболізму забезпечує лінійну фармакокінетику препарату, не залежну від дози й часу прийому, та відсутність клінічно значущої взаємодії з іншими препаратами, що є особливо цінним у пацієнтів з поліморбідністю та в осіб похилого віку (табл. 4). Левоцетиризин не посилює ефекту алкоголю, а також удвічі рідше спричиняє підвищення активності печінкових ферментів порівняно з цетиризином [77]. Після гострого та підгострого призначення левоцетиризину в дозі 5 мг не спостерігалось погіршення пам'яті, концентрації уваги та моторних функцій, на відміну від дифенгідраміну в дозі 50 мг [78]. Висока біодоступність зумовлює швидкий початок дії та значну тривалість антигістамінного ефекту, а високе зв'язування з білками плазми – низький об'єм розподілу препарату [78]. Початок дії левоцетиризину настає через 1 годину, що вдвічі швидше порівняно з іншими АГЗ II (табл. 4). Дослідження в дітей з atopічними хворобами вказує, що профіль безпеки левоцетиризину відповідає такому плацебо [79]. У терапевтичній (5 мг) і супратерапевтичній (30 мг) дозах левоцетиризин не подовжував фактичний і корегований інтервали QT, у зв'язку з чим слугував еталоном відсутності впливу на тривалість QT у методологічних дослідженнях [80]. Левоцетиризин – один з найуживаніших препаратів для лікування ХСК [54]. Його переваги в стандартних дозах щодо ефективності та безпеки встановлено над кількома АГЗ – олопатадином, лоратадином і дезлоратадином [81-83]. Нещодавно опубліковано результати дослідження, котре вивчало ефективність левоцетиризину в 92 пацієнтів з ХК і його вплив на рівні загального IgE та факторів запалення в сироватці крові. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: в експериментальній групі застосовували левоцетиризин, у групі контролю – дезлоратадин. Порівняльний аналіз включав клінічні результати лікування, оцінку симптомів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівні загального IgE та запальних маркерів у сироватці крові, побічні

реакції. В експериментальній групі виявлено вищу загальну ефективність лікування (97,8 проти 82,6% у групі контролю; $p < 0,05$), вищі рівні CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ та інтерферону- γ ($p < 0,05$), але нижчі рівні IgE, IL-4 й IL-13 ($p < 0,05$). Автори дійшли висновку, що при ХК левоцетиризин забезпечує значніший клінічний ефект, аніж дезлоратадин, а також знижує рівні факторів запалення та пом'якшує імунну дисфункцію [84]. Ефективність і безпеку високих доз левоцетиризину вивчено в пацієнтів з резистентною ХК: 80 пацієнтів віком 19-67 років рандомізували до подвійного сліпого лікування левоцетиризином ($n=40$) або дезлоратадином ($n=40$). Лікування починали зі звичайних добових доз 5 мг, які щотижня збільшували до 10, 20 мг або 20 мг протилежного препарату за відсутності покращення. Оцінювали кропив'янку, свербіж, якість життя, дискомфорт пацієнта, сонливість і безпеку. У 13 пацієнтів зникнення симптомів забезпечили дози 5 мг (левоцетиризин – 9, дезлоратадин – 4). Із 28 пацієнтів, які не реагували на 20 мг дезлоратадину, в 7 симптоми зникли після 20 мг левоцетиризину. Жоден з 18 пацієнтів, які не відповіли на левоцетиризин, не отримав користі від 20 мг дезлоратадину. Збільшення доз не посилювало сонливість і покращувало якість життя. Побічних ефектів, які потребували би припинення лікування, не спостерігалось [85].

Цікаво, що пацієнти з ХК мають не лише різну відповідь на АГЗ, але й різну схильність до побічних ефектів [86]. Значною мірою це пояснюється генетичними змінами та є предметом вивчення фармакогеноміки – галузі, яка вивчає зв'язки між генетикою пацієнта та відповіддю на ліки. З відповіддю на АГЗ при ХК пов'язано декілька генетичних поліморфізмів, що впливають на метаболізм ліків (активність ферментів), транспортування ліків і активність цільових рецепторів [87]. Зокрема, до генетичних варіацій дуже чутлива ферментна система цитохрому P450 (CYP), відповідальна за метаболізм АГЗ у печінці. Варто зауважити, що левоцетиризин не є інгібітором ферментів CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2A1, 2D6, 2E1, 3A4 або індуктором CYP 1A2, 2C9, 3A4, UGT1A1. Оскільки в організмі людини метаболізується <14% прийнятої дози левоцетиризину, ймовірність впливу генетичних поліморфізмів на фармакокінетику препарату або вживання інгібіторів ферментів, що метаболізують цей препарат, у край низька.

Біомаркери відповіді на АГЗ при кропив'янці

Зважаючи на резистентність до АГЗ у значної частки пацієнтів і негативний вплив неконтрольованої ХК на якість життя, виникає критична потреба пошуку специфічних біомаркерів для прогнозування відповіді на АГЗ, що сприятиме проактивному корегуванню стратегій лікування.

Нещодавній систематичний огляд проаналізував різні предиктори відповіді на лікування ХСК. На відсутність або погану відповідь на АГЗ II вказують: висока оцінка активності кропив'янки за шкалою UAS7, підвищені рівні СРБ або D-димеру (сильні докази); попереднє лікування кортикостероїдами, супутня ХІК і нижчі показники за анкетною CU-Q2oL (слабкі докази); супутні алергічні хвороби, наявність АН, позитивний результат автологічної сироваткової шкірної проби (ASST), низька кількість еозинофілів у крові, позитивні антитиреоїдні антитіла, підвищення ШОЕ (суперечливі докази). Отримано сильні докази щодо відсутності зв'язку між відповіддю на АГЗ та віком, статтю, тривалістю хвороби й рівнем С4 у сироватці крові [88].

Одним із предикторів є шкала UAS7, рекомендована міжнародними настановами як інструмент визначення активності хвороби на підставі двох основних ознак кропив'янки – кількість пухирів та інтенсивність свербіння, котрі щоденно оцінюються пацієнтом упродовж 7 днів (табл. 5) [1]. За даними проспективного дослідження (n=283), високі показники UAS7 були предиктором поганої відповіді на лікування АГЗ II (відношення шансів 1,023; $p=0,024$) [89]. Цей висновок підтверджено іншим масштабним дослідженням (n=549), яке продемонструвало значно вищі початкові показники UAS7 у рефрактерних пацієнтів порівняно з групою, котра відповіла на лікування ($p=0,035$) [90].

ТАБЛИЦЯ 5. Шкала оцінки активності кропив'янки (UAS7) [1]

Оцінка	Пухирі	Свербіж
0 балів	Відсутні	Відсутній
1 бал	Незначно виражені (<20 пухирів за 24 години)	Незначно виражений (наявний, але не дошкульний і не завдає клопоту)
2 бали	Помірно виражені (20-50 пухирів за 24 години)	Помірно виражений (завдає клопоту, але не перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)
3 бали	Значно виражені, інтенсивні (>50 пухирів за 24 години)	Інтенсивний (виражений свербіж, який завдає багато незручностей і перешкоджає нормальній щоденній активності та сну)

Примітка. Загальна оцінка – 0-6 балів щодня, що підсумовується за 7 днів (максимум 42 бали).

Підвищені рівні запального маркера СРБ спостерігаються принаймні в третини пацієнтів з ХСК [54]. Три ретроспективні дослідження з великим розміром вибірки продемонстрували, що в пацієнтів з поганою або відсутньою відповіддю на АГЗ II частіше підвищені рівні СРБ. Зокрема, серед 1019 пацієнтів з ХСК рівні СРБ ≥ 5 мг/л виявлено в 313 пацієнтів (31%), значно частіше в рефрактерних до терапії АГЗ II ($p<0,001$

порівняно з чутливими до АГЗ II) [91]. Крім того, підвищені рівні СРБ асоціювалися з позитивним результатом ASST, високою активністю кропив'янки, підвищеними рівнями маркерів запалення та коагуляції [92].

Роль D-димеру в патогенезі ХСК підозрювалася давно, а згодом була підтверджена різними дослідженнями. Активація шляху зсідання пов'язана із тканинним фактором, який експресується еозинофілами [93]. Активація еозинофільними білками шляху коагуляції призводить до утворення тромбіну та дегрануляції мастоцитів [94]. Підвищені рівні D-димеру асоціювалися з тяжчою хворобою та зниженою реакцією на АГЗ, що спонукало вивчення варіантів лікування транексамовою кислотою й гепарином до появи лікування анти-IgE [95]. Тяжкі загострення ХК асоціюються із сильною активацією коагуляційного каскаду та фібринолізу [96]. У нещодавніх дослідженнях отримано чіткі докази, що рівні D-димеру статистично вищі серед пацієнтів, рефрактерних до АГЗ II [92, 97]. Крім того, вищі рівні D-димеру виявляють у пацієнтів із супутнім автоімунними хворобами та/або автоантитілами, зокрема анти-ТПО [98].

Як відомо, ХІК може бути окремою хворобою або супутньою ознакою ХСК. За даними дослідження AWARE, їх поєднання поширеніше серед пацієнтів, рефрактерних до АГЗ II [99]. Поєднання ХСК та ХІК потребувало частішого лікування після 5 років або вищих доз АГЗ II [62, 90, 100].

Серед пацієнтів з ХІК, резистентних до АГЗ, значно вища частка підвищення анти-ТПО, ніж у пацієнтів, які відповідають на терапію. У цьому самому дослідженні виявлено інші чинники ризику резистентності до АГЗ: контрольний тест на кропив'янку (UCT) ≤ 4 ($p<0,001$), ургентна госпіталізація ($p=0,002$) та сімейний анамнез ХСК ($p=0,008$) [62].

Проблеми, пов'язані з терапією III-IV лінії

Дані дослідження AWARE за участю 2727 пацієнтів з ХСК вказують, що омалізумабом лікується лише третина пацієнтів протягом перших 2 років після встановлення діагнозу [64]. Одними з пояснень є обмежена доступність і висока вартість. Лікування омалізумабом потребує моніторингу анафілаксії (попередження FDA про чорну скриньку), що зазвичай виникає протягом перших 3 доз омалізумабу. Анафілаксія спостерігалася в 0,1% пацієнтів з астмою в клінічних дослідженнях і приблизно в 0,2% пацієнтів згідно з постмаркетинговими даними. Повідомлень про анафілаксію в пацієнтів з ХСК під час III фази клінічних досліджень не було [38, 39, 101].

Дослідження в реальній практиці, проведене Пекінським довідковим центром із кропив'янки (UCARE), продемонструвало, що 75,3% пацієнтів з ХК досягли повної відповіді на терапію омалізумабом, іще 14,6% мали часткову відповідь [102]. Отже,

АГЗ II покоління	Омалізумаб	Циклоспорин А	Інші варіанти
- Терапія I лінії (стандартні дози) - Терапія II лінії (збільшення дози до 4 разів) Терапія II лінії за національними настановами – додати до АГЗ II: - інший АГЗ II - H₂-АГЗ - АЛТР - АГЗ I Біомаркери - Погана/відсутня відповідь: високий бал за шкалою UAS7, підвищення СРБ, D-димеру	- Терапія III лінії (300 мг що 4 тижні підшкірно) - Лікування off-label: вищі дози та/або коротші інтервали Біомаркери - Добра відповідь: високий загальний IgE, висока експресія FcεRI базофілів - Сповільнена відповідь: позитивні результати BHRA, BAT	- Терапія IV лінії для рефрактерної кропив'янки 3–5 мг/кг до 1 року - Значна кількість побічних ефектів Біомаркери - Добра відповідь: позитивні результати BHRA, BAT та/або ASST, низький загальний IgE	Терапія в рефрактерних випадках (не рекомендовані міжнародними настановами через брак доказів) - Імуносупресанти: мікофенолату мофетил, азатіоприн, такролімус - Глікозиди триптеригіуму - Протизапальні засоби: дапсон, сульфасалазин, гідроксихлорохін - Антагоністи лейкотрієнових рецепторів - Внутрішньовенний імуноглобулін - Автологічна сироваткова / гемотерапія - Специфічна імунотерапія - Фототерапія (ультрафіолет В) - Системні кортикостероїди короткочасно Таргетна терапія (на стадії клінічних випробувань) - Ремібрутиніб - Барзолволімаб - Дупілумаб
+ Антигістамінні засоби II покоління			

Рис. 8. Можливі варіанти лікування хронічної кропив'янки та запропоновані біомаркери відповіді на терапію

Примітки. АЛТР – антагоніст лейкотрієнових рецепторів; BHRA – аналіз вивільнення гістаміну базофілами; BAT – тест активації базофілів.

10,1% пацієнтів не відповідають на лікування омалізумабом. Запропоновано прогностичні маркери відповіді на омалізумаб (рис. 8), хоча результати суперечливі [103-105].

Що стосується терапії циклоспорином А, то ретроспективний аналіз (n=110) показав, що в пацієнтів, які відповідали на терапію, частіше спостерігалися ознаки аутоімунної кропив'янки типу 2b: позитивний аутологічний сироватковий шкірний тест, низький загальний IgE та позитивні антитіла до ТПО, порівняно з пацієнтами, які відповідали на омалізумаб (рис. 8) [106]. Використання циклоспорину не можна рекомендувати як стандартне лікування через високу частоту побічних ефектів [1]. Зокрема, при застосуванні вищих доз у 20-30% випадків повідомляли про гіпертензію, периферичну нейропатію, азотемію [107]. Кропив'янка не належить до основних показань для призначення циклоспорину А, тому його застосування рекомендується лише пацієнтам з тяжким перебігом, рефрактерним до будь-яких доз комбінації АГП й омалізумабу. З іншого боку, циклоспорин А має набагато кращий показник ризик/користь порівняно з тривалим застосуванням кортикостероїдів [1].

ВИСНОВКИ

Діагностика ХК ґрунтується на докладному анамнезі й окремих лабораторних тестах, але періодич-

ність симптомів і недостатня обізнаність про хворобу призводять до тривалих затримок установлення діагнозу та початку лікування. За відсутності адекватного контролю ХК значно погіршує якість життя, повсякденну діяльність і асоціюється зі значними витратами; супутній АН може становити загрозу для життя. Лікування ХК ґрунтується на поетапному підході відповідно до тяжкості хвороби та відповіді на лікування. Терапією I лінії є АГЗ II через кращі профілі ефективності та безпеки порівняно з АГЗ I. Левоцетиризин – один з найуживаніших АГЗ II у пацієнтів з ХК, що характеризується високою ефективністю, відмінним профілем безпеки, зручністю використання та низькою ймовірністю лікарських взаємодій. АГЗ I, зокрема хлоропірамін, можна розглянути в окремих випадках для контролю симптомів, зважаючи на швидкість дії та можливість парентерального введення, або як один з компонентів терапії II лінії. За відсутності адекватної відповіді на АГЗ подальше лікування має ґрунтуватися на доказах, але бути персоніфікованим залежно від тяжкості й ендотипу хвороби, предикторів відповіді на терапію, індивідуальних характеристик пацієнта, супутніх захворювань і фармакологічних особливостей рекомендованих препаратів.

Отже, лікарі України мають можливість використовувати для лікування своїх пацієнтів сучасні АГЗ II, зокрема левоцетиризин, а за наявності відповідних показань – й АГЗ I.



ЗЕМЛЯ СВЯТКОВИХ ВОГНІВ І КВІТІВ – ВАЛЕНСІЯ – НА ПОЧАТКУ ЛІТА ПРИЙМАЛА АЛЕРГОЛОГІВ ТА ІМУНОЛОГІВ З УСІХ КУТОЧКІВ СВІТУ

Важко зробити коротке резюме такої масштабної події, як конгрес Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI) 2024 року, що відбувся з 31 травня по 3 червня у Валенсії (Іспанія). Під час заходу було представлено понад 150 наукових сесій, які відобразили той факт, що алергологія продовжує неухильно розвиватися, а в центрі уваги як діагностичних, так і лікувальних підходів стоїть пацієнт із його скаргами та проблемами.

Цього року делегація алергологів України була потужною та представлена фахівцями з різних регіонів нашої країни. Значна частина спеціалістів у своїх доповідях висвітлили досягнення вітчизняної алергології, які, незважаючи на воєнні дії в Україні, видаються досить переконливими.

Одним із важливих питань, що прозвучали в межах конгресу, були методи лікування IgE-залежної алергії, основним з яких залишається алергеноспецифічна імунотерапія (АСІТ). Окрім того, в Україні стрімкими темпами розвивається біологічна терапія, котра для країн Європи вже стала рутинною практикою. Сподіваємося, що найближчим часом і наші алергологи матимуть змогу частіше використовувати цей підхід для лікування пацієнтів з алергічною патологією. У цьому контексті слід відзначити надзвичайно цікавий і орієнтований на алергологів-практиків симпозиум компанії Thermo

Fisher Scientific – незмінного лідера ефективної та точної алергодіагностики.

Коротко розповімо, що нового пролунало в межах конгресу.

В основі діагностики харчової алергії лежать скарги пацієнта; сенсibilізацію підтверджуємо за допомогою одиничних екстрактів алергенів чи прик-тестів; для прогнозування тяжкості перебігу алергічної реакції обов'язковою є молекулярна діагностика.

Мультиплексний тест для специфічної діагностики показаний лише для пацієнтів із підозрою на полісенсibilізацію до алергенів.

Переглянуто нижні межі норми специфічних IgE: рівні від 0,1 до 0,35 kU/l є клінічно значущими, особливо в дітей.

Переглянуто підходи до верхньої межі норми триптази: розглядається показник 8,4 мг/л (для пацієнтів зі спадковою α -триптаземією), для пацієнтів з анафілаксією обов'язковим є використання індивідуальних розрахунків (див. статтю «Анафілаксія: оновлення практичних рекомендацій 2023 року», яка представлена в цьому номері нашого журналу).

Відкрито нові молекули арахісу (циклофілін Ara h 18), а також волоського горіха й фундука (віциліни), які поки що використовуються з науковою метою, але маємо про них пам'ятати, коли на практиці стикаємося з випадками розбіжності клініки та лабораторних методів діагностики.



Запропоновано нову класифікацію алергічних захворювань, у тому числі бронхіальної астми та медикаментозної алергії, на підставі розширеної класифікації типів гіперчутливих реакцій.

На окремих науково-практичних симпозіумах також розглянуто питання епідеміології алергічних захворювань, вплив на їх розвиток чинників довкілля, нові підходи до ведення пацієнтів із медикаментозною, харчовою й інсектною алергією, кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, анафілаксією, інноваційні можливості різних методів АСІТ і біологічної терапії пацієнтів з алергопатологією.

І ще звучало багато цікавого, що дало всім учасникам конгресу змогу розширити знання з питань алергодіагностики та клінічної алергології.



АНАФІЛАКСІЯ: ОНОВЛЕНА НАСТАНОВА 2023 РОКУ ЧАСТИНА 1

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Нещодавно відбувся щорічний конгрес Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI-2024). Захід висвітлював оновлення підходів до обстеження та лікування пацієнтів з алергопатологією, окремі наукові сесії були присвячені веденню пацієнтів з анафілаксією.

У наведеному матеріалі розглядаються зміни, питання, що лишаються проблемними

до сьогодні, та ключові моменти настанови

«Анафілаксія: оновлення практичних параметрів – 2023».

Настанова не є вичерпним оглядом анафілаксії, рекомендації зосереджені на семи сферах, у яких з'явилися оновлення (за період від 2015 до 2023 року), та доповнюють попередню настанову GRADE 2020 року.

Перші рекомендації настанови стосуються діагностики анафілаксії. Підкреслюється важливість пошуку стандарту діагностики й визначення понять, що стануть універсальними та зменшать випадки гіпер- або гіподіагностики анафілаксії, частоту пов'язаних із цим ускладнень.

Порівнюються критерії Всесвітньої алергічної організації (WAO), Брайтонської та Дельфійської консенсусних груп. Пропонується звернути увагу на модифіковані Брайтонські критерії 2022 року, що можуть бути більш узгодженими з іншими поширеними визначеннями для анафілаксії.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ КОНСЕНСУСУ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ, КРИТЕРІЇВ І НОМЕНКЛАТУРИ АНАФІЛАКСІЇ

1. Анафілаксія – це серйозна системна реакція гіперчутливості, яка зазвичай швидко розвивається й може призвести до смерті. Тяжка анафілаксія характеризується потенційно небезпечними для життя порушеннями дихання та/або кровообігу й може перебігати без типових шкірних проявів, циркуляторного шоку або ускладненого дихання.
2. Існують подібності й відмінності між критеріями анафілаксії 2006 року Національного інституту алергії та інфекційних захворювань США (NIAID) і 2020 року WAO. Для валідації критеріїв анафілаксії WAO 2020 року потрібно провести подальші дослідження.
3. Використання Брайтонських критеріїв 2007 року для встановлення діагнозу анафілаксії може призвести до її гіпердіагностики.
4. Двофазна анафілаксія є дуже ймовірною, коли в пацієнта розвивається реакція після того, як початкові ознаки та симптоми повністю зникли протягом принаймні 1 години до початку повторної анафілаксії впродовж 48 годин і без повторного контакту з алергеном-тригером.
5. Двофазна анафілаксія малоімовірна, якщо реакція не є тяжкою й пацієнт не має симптомів протягом 1 години спостереження після зникнення первинної анафілаксії. Двофазна анафілаксія ймовірніша при збільшенні тяжкості реакції та в пацієнтів, які отримали більш ніж одну дозу епінефрину для лікування.
6. Персистивна анафілаксія є дуже ймовірною, якщо реакція триває щонайменше 4 години.
7. Рефрактерна анафілаксія є дуже ймовірною, коли реакція триває попри відповідну дозу епінефрину та симптоматичне лікування (наприклад, внутрішньовенне болюсне введення рідини при гіпотензії). Рефрактерна анафілаксія підвищує ризик летального наслідку.
8. Тяжкість анафілаксії – це континуум, який є результатом комбінації чинників ризику, включаючи ті, що пов'язані з алергеном (наприклад, доза алергену та шлях його впливу), а також із пацієнтом (наприклад, імунна відповідь, поведінка, супутні ліки й інші специфічні для пацієнта чинники та супутні хвороби).
9. Пацієнти з тяжкою анафілаксією більш схильні до розвитку артеріальної гіпотензії та гіпоксемії. Тяжкий перебіг анафілаксії пов'язаний зі старшим віком, попередніми серцево-легеневими хворобами та медикаментозною етіологією.

РОЛЬ ВИМІРЮВАННЯ СИРОВАТКОВОЇ ТРИПТАЗИ В ДІАГНОСТИЦІ АНАФІЛАКСІЇ

Від моменту публікації параметрів анафілаксії 2015 року з'явилися два оновлені підходи щодо оцінювання пацієнтів із рецидивними симптомами, опосередкованими тучними клітинами, або рецидивною ідіопатичною анафілаксією (ІА).

По-перше, передбачається обстеження не лише на підвищений рівень базальної сироваткової триптази – bST (як маркера захворювання тучних клітин), але й за потреби на спадкову α -триптаземію (CaT).

CaT – це успадковане збільшення кількості копій гена, який кодує α -триптазу a/b-1 (TPSAB1), що призводить до підвищення рівня bST (зазвичай >8 нг/мл).

По-друге, були розроблені системи оцінювання, котрі допомагають визначити, коли пацієнтам із рецидивними симптомами, опосередкованими тучними клітинами, або рецидивною ІА показана біопсія кісткового мозку для виявлення мастоцитозу чи клонального розладу тучних клітин.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 1. Ми рекомендуємо проводити визначення bST пацієнтам, які мають в анамнезі рецидивну, ідіопатичну або тяжку анафілаксію, особливо з гіпотензією (клас рекомендації – сильна; достовірність доказів – помірна).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 2. Ми пропонуємо визначити рівень гострофазної триптази якомога раніше під час підозри на анафілактичну реакцію (в ідеалі протягом 2 годин після появи симптомів). Ми пропонуємо повторно виміряти рівень триптази пізніше як базовий показник для порівняння, щоб визначити, чи було значним гостре підвищення (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – помірна).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 3. Ми пропонуємо лікарям розглянути можливість обстеження на CaT пацієнтів із підвищеним рівнем bST (≥ 8 нг/мл) (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – низька).

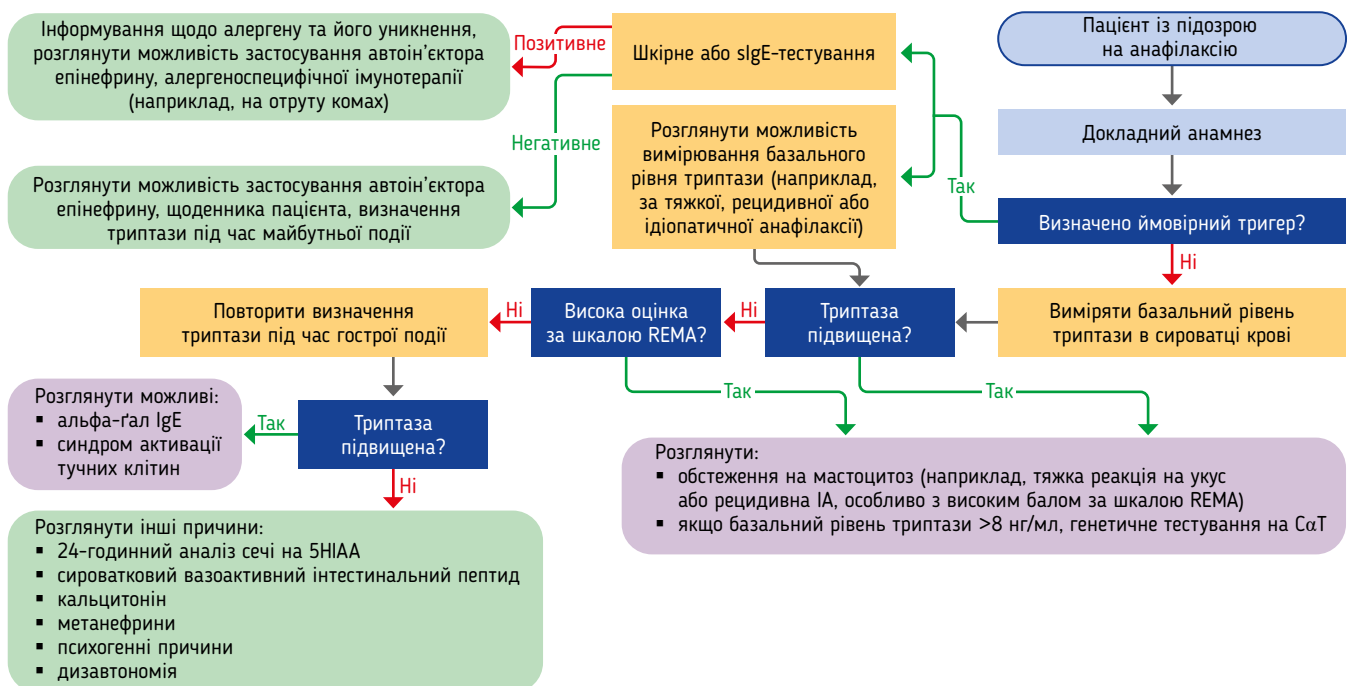


Рис. Діагностичне оцінювання пацієнта з анафілаксією в анамнезі

Примітки. REMA – прогностична шкала Red Espanola Mastocytosis (Spanish Mastocytosis Network); 5HIAA – 5-гідроксиіндолоцтова кислота.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 4. Ми пропонуємо клініцистам розглянути можливість обстеження на мастоцитоз, включаючи біопсію кісткового мозку, в дорослих пацієнтів із тяжкою анафілаксією на укуси комах або рецидивною ІА, особливо в тих, хто має прогностичну оцінку за шкалою REMA (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – помірна).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 5. Ми пропонуємо лікарям розглядати алергію на альфа-ґал як можливу причину рецидивної ІА в пацієнта з можливим укусом кліща в анамнезі; за потреби перевірте IgE до альфа-ґал і порадьте пробну елімінацію м'яса ссавців, якщо виявлено сенсibiliзацію до альфа-ґал IgE (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – помірна).

Розглянути можливість вимірювання базального рівня триптази (наприклад, за тяжкої, рецидивної або ідіопатичної анафілаксії)

Інформування щодо алергену та його уникнення, розглянути можливість застосування автоін'єктора епінефрину, алергеноспецифічної імунотерапії (наприклад, на отруту комах)

Розглянути можливість застосування автоін'єктора епінефрину, щоденника пацієнта, визначення триптази під час майбутньої події

АНАФІЛАКСІЯ ТА ВВЕДЕННЯ АДРЕНАЛІНУ

Анафілаксія є повноцінною системною реакцією гіперчутливості. При прийнятті рішень щодо лікування в режимі реального часу відмова від уведення епінефрину за реакцій системної гіперчутливості, які ще не відповідають певному набору діагностичних критеріїв анафілаксії, може призвести до їх прогресування.

Отже, відповідність діагностичним критеріям анафілаксії не є обов'язковою умовою для застосування епінефрину з метою лікування системної реакції гіперчутливості. І навпаки, ані клінічне рішення про введення епінефрину, ані клінічна реакція на епінефрин не мають використовуватися як сурогатні маркери для встановлення діагнозу анафілаксії.

Раннє введення адреналіну для лікування системної реакції гіперчутливості може бути ефективнішим, аніж відкладене лікування.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 6. Ми вважаємо, що перед застосуванням епінефрину не потрібно відповідати діагностичним критеріям анафілаксії (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – дуже низька).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 7. Ми пропонуємо не використовувати ані клінічне рішення про введення епінефрину, ані клінічну реакцію на епінефрин як сурогатний маркер для встановлення діагнозу анафілаксії (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – дуже низька).

НЕМОВЛЯТА ТА ДІТИ МОЛОДШОГО ВІКУ

Діагностика й лікування анафілаксії в немовлят може бути ще складнішим завданням. Вік пацієнта не корелює з тяжкістю реакції в немовлят і дітей раннього віку, а анафілаксія навряд чи є первинною реакцією на алерген при першому контакті. Немовлята та діти раннього віку можуть проявляти вікові симптоми, які рідше спостерігаються в дітей старшого віку й дорослих.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 8. Ми пропонуємо лікарям використовувати сучасні критерії анафілаксії NIAID/FAAN або WAO для діагностики анафілаксії в немовлят / дітей раннього віку, оскільки не існує критеріїв, специфічних для цієї вікової групи (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – низька).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 9. Ми пропонуємо лікарям пам'ятати, що вік пацієнта не корелює з тяжкістю реакції в немовлят і дітей раннього віку (клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – дуже низька).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 10. Ми пропонуємо лікарям пам'ятати, що анафілаксія навряд чи є первинною реакцією на харчовий продукт або медикамент при першому контакті з ним у немовлят (*клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – низька*).

Ретроспективні дослідження показують, що немовлята та діти молодшого віку частіше мають шкірні симптоми порівняно з дітьми старшого віку, тоді як немовлята рідше мають респіраторні симптоми.

Національне опитування батьків, проведене правозахисною групою, показало, що більшість із них повідомляли про шкірні симптоми та ледь помітні поведінкові ознаки (смикання / дряпання / засовування пальців у вухо) як ознаки реакції частіше в дітей віком до 12 місяців, аніж у старших малюків.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 11. Ми пропонуємо лікарям пам'ятати, що батьки немовлят і дітей раннього віку можуть повідомляти про вікові симптоми, про які рідше повідомляють діти старшого віку та дорослі (*клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – дуже низька*).

Епінефрин є препаратом вибору при анафілаксії в немовлят, як і в будь-якому віці. Однак, мабуть, найбільш значущою подією в лікуванні анафілаксії в немовлят і дітей раннього віку стало впровадження автоін'єктора епінефрину 0,1 мг для дітей вагою від 7,5 до 15 кг.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 12. Ми пропонуємо лікарям призначати автоін'єктор епінефрину в дозі 0,1 або 0,15 мг для немовлят / дітей раннього віку з вагою менш ніж 15 кг (*клас рекомендації – умовна; достовірність доказів – низька*).

НАВЧАННЯ СПІЛЬНОТИ

Анафілаксію найважче розпізнати й лікувати за межами медичних закладів. Пацієнти з високим ризиком розвитку анафілаксії та їхні опікуни мають бути проконсультовані щодо носіння й використання автоін'єктора епінефрину, а також щодо розпізнавання алергенів і уникнення контакту з ними.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 13. Ми рекомендуємо лікарям радити пацієнтам із високим ризиком анафілаксії завжди мати при собі ін'єкційний епінефрин для самостійного введення та навчати пацієнтів правильним показанням і способам застосування (*клас рекомендації – сильна; достовірність доказів – дуже низька*).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 14. Ми рекомендуємо лікарям навчати пацієнтів уникати потенційного контакту з алергенами (*клас рекомендації – сильна; достовірність доказів – дуже низька*).

РЕКОМЕНДАЦІЯ 15. Ми рекомендуємо лікарям інформувати пацієнтів про те, що основним шляхом виникнення харчової анафілаксії є прийом їжі, а не контакт або вдихання (*клас рекомендації – сильна; достовірність доказів – помірна*).

Рекомендації 16-23 стосуються актуальності впровадження навчання персоналу дитячих закладів, шкіл, ресторанів із питань управління алергією й анафілаксією, а також наявності в них автоін'єкторів епінефрину, що можуть бути використані для лікування будь-якої особи на території закладу, в якій виникла анафілаксія. У них наголошується на важливості з боку лікаря навчання пацієнтів використовувати автоін'єктори епінефрину, знати алергени, до яких є чутливість, і бути обачними при харчуванні в громадських закладах.

Дитячим закладам і школам пропонується не запроваджувати заборону на певні продукти харчування на всій території закладу, оскільки поточні дослідження не підтверджують стабільних переваг. Доцільним може бути запровадження зон з обмеженим умістом алергенів (наприклад, безмолочний стіл), якщо є діти, які не здатні до самоконтролю.

Наведено основні положення настанови та коментарі до певних із них.

Повна версія з докладною аргументацією й коментарями до кожної рекомендації опублікована в журналі Американської колегії алергії, астми й імунології:

Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2024; 132: 124-176.

АЛГОРИТМИ В АЛЕРГОЛОГІЇ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СПОНТАННОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічна кропив'янка (ХК), яку визначають як кропив'янку тривалістю понад 6 тижнів, поділяється на індуковану та хронічну спонтанну (ХСК).

Індукованим кропив'янкам властиві наявність початкового ініціювального стимулу, часто фізичного, а також інтермітивний перебіг, хоча загальна тривалість симптомів може становити багато років. Натомість ХСК притаманні хронічний перебіг, наявність уртикарних висипок у більшість днів тижня та відсутність екзогенної причини. Алгоритм діагностики ХСК представлено на рисунку 1.

Ангіонабряк, який зазвичай асоціюється з ХСК, уражає обличчя, кінцівки, геніталії, губи, язик і рідко глотку, але не гортань, тому ризик асфіксії є нульовим. ХСК тісно пов'язана з автоімунними процесами, зокрема з перехресним зв'язуванням антитіл класу імуноглобулінів (Ig) G з вільними рецепторами до IgE на опасистих клітинах і базофілах із подальшою активацією цих клітин і секрецією гістаміну,

лейкотрієнів, цитокінів і хемокінів. Окрім того, активується система комплементу та вивільнення компоненту C5a додатково підсилює секреторні властивості опасистих клітин.

Існує також другий сценарій, за якого в пацієнтів наявні антитіла класу IgE до широкого спектра автоантигенів, включаючи тиреопероксидазу й інтерлейкін-24. Однак те, які саме антитіла є патогенними, дотепер не встановлено. Клінічно цей сценарій характеризується одночасною наявністю інших автоімунних розладів, передусім тиреоїдиту Хашімото. Антитиреоїдні антитіла (наприклад, IgG до мікросомального антигену та тиреоглобуліну) визначаються у 25% пацієнтів незалежно від тиреоїдного статусу. У цій популяції пацієнтів спостерігається підвищений уміст загальних IgE, хоча він є набагато нижчим, аніж за умов астми чи atopічного

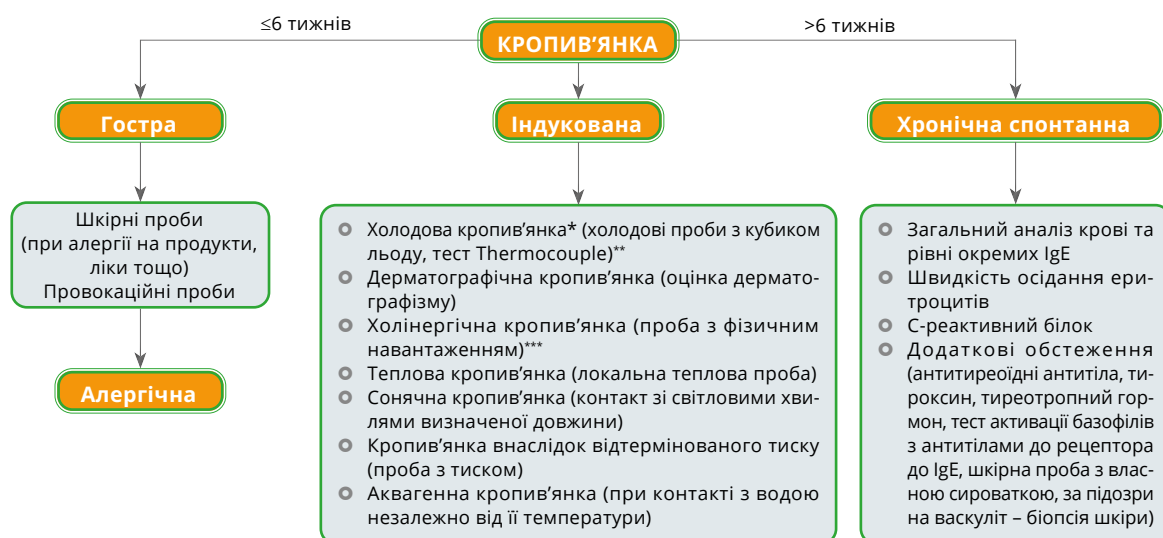


Рис. 1. Діагностичний підхід до кропив'янки

*Примітки. * Включає звичайну холодову кропив'янку та рідкісні її форми (системну холодову кропив'янку, за якої проба з кубиком льоду буде негативною; індуковану холодом холінергічну кропив'янку, за якої проба з кубиком льоду буде негативною, а проба з фізичним навантаженням за холодної температури довілля – позитивною; індукований холодом дерматогрізм, за якого тест на дерматогрізм буде позитивним при охолодженні шкіри). ** Тест Thermocouple визначає чутливість до холоду (найвищу температуру, за якої виникає кропив'янка). *** У разі позитивної проби з фізичним навантаженням пасивне нагрівання тіла дає змогу відрізнити холінергічну кропив'янку від індукованого навантаженням анафілактичного синдрому.*

дерматиту. Можуть також спостерігатися низькі або дуже низькі рівні IgE; такі пацієнти гірше відповідають на омалізумаб.

Окрім вивільнення хімічних медіаторів з опасистих клітин і базофілів, активується також зовнішній каскад коагуляції, хоча асоціація з тромбозом відсутня. Фактор Ха та тромбін можуть безпосередньо розщеплювати компонент C5 із вивільненням C5a, якому притаманна й анафілатоксична активність, і хемотаксична. Взаємодія фактора Ха та тромбіну з PAR-рецепторами здатна підвищувати проникність судин незалежно від вивільнення медіаторів опасистих клітин. Стимуляція ендотеліальних клітин гістаміном

(наприклад) запускає секрецію ендотеліальними клітинами цитокінів і хемокинів, а також урокінази або тканинного активатора плазміногену. Ці ферменти перетворюють плазміноген на плазмін, а розщеплення фібрину призводить до підвищення вмісту D-димерів за цієї хвороби. Ці процеси, однак, не є специфічними для ХСК.

ХСК асоціюється з появою навколо малих венул шкіри ненекротичного периваскулярного інфільтрату, який містить нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити та Т-лімфоцити (переважно CD4⁺ із переважанням Т-хелперів 2-го типу над Т-хелперами 1-го типу).

Лікування ХСК узагальнено на рисунку 2.

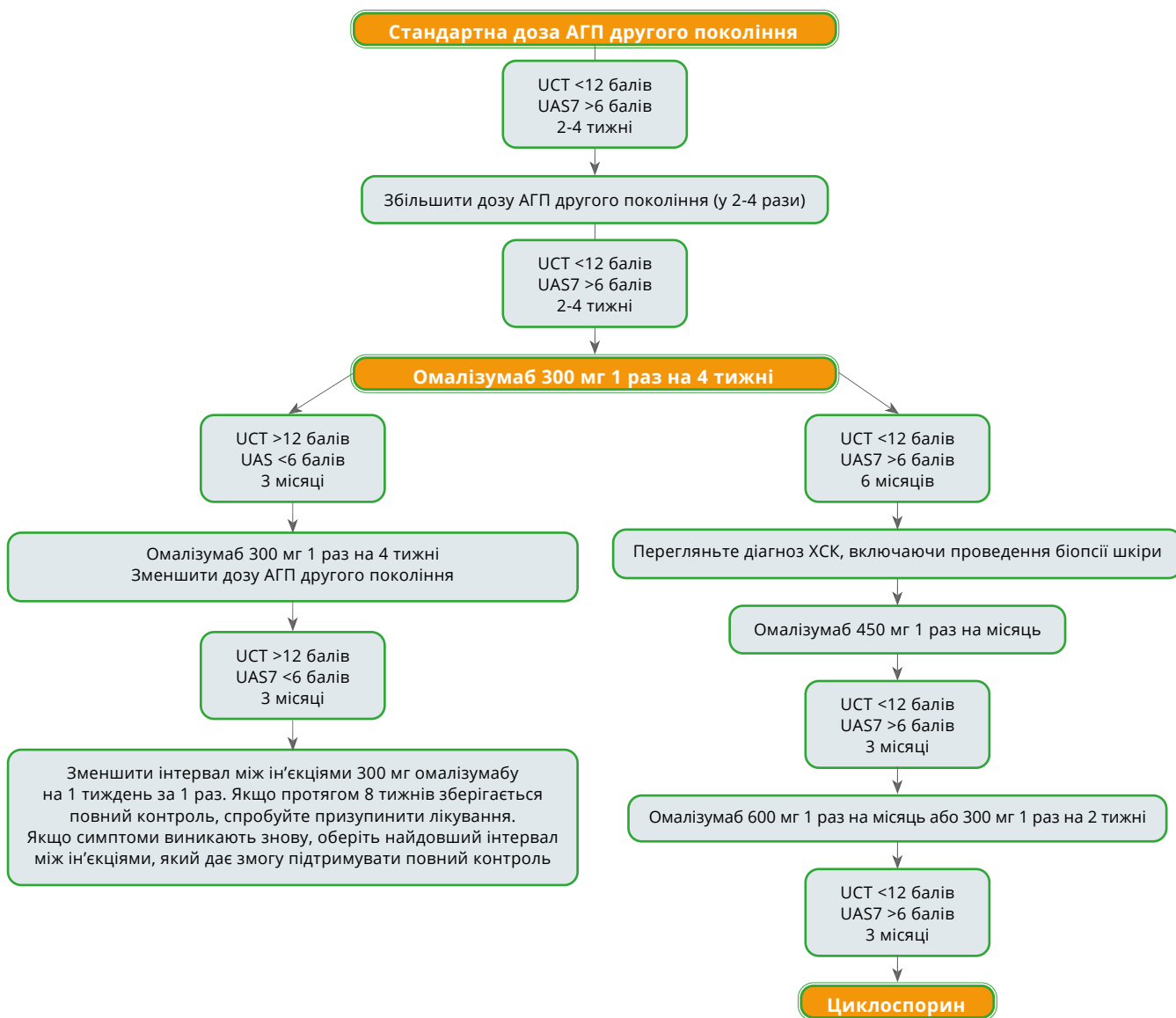


Рис. 2. Алгоритм досягнення повного контролю хвороби при ХСК

Примітки. АГП – антигістамінний препарат; UAS7 – оцінка активності кропив'янки за останні 7 днів; UCT – тест контролю кропив'янки. Повний контроль над ХСК визначається як оцінка за тестом контролю кропив'янки (UCT) >12 балів та оцінка активності кропив'янки за останній тиждень (UAS7) <6 балів. Для осіб, які відповідають на омалізумаб частково, перед тим як переходити на циклоспорин, варто спробувати дози 450 або 600 мг 1 раз на місяць або 300 мг 1 раз на 2 тижні. Можна також розглянути комбінацію омалізумабу з низькими дозами циклоспорину. Застосування циклоспорину потребує моніторингу артеріального тиску та функції нирок 1 раз на 4-6 тижнів.

Загалом рекомендовано три види фармакотерапії: високі дози антигістамінних препаратів (АГП), омалізумаб і циклоспорин. Вивчається також низка нових засобів із відмінними від попередніх препаратів механізмами дії, як-от інгібітори секреції та/або дозрівання опасистих клітин.

У разі невдачі лікування АГП (близько 50% випадків) рекомендовано розпочати лікування омалізумабом, ефективність якого в таких випадках сягає 65-70%. Загалом АГП або омалізумаб дають можливість досягти успіху терапії у 80% пацієнтів. Третім кроком алгоритму лікування є циклоспорин,

дієвий приблизно в 70% пацієнтів, які не відповіли на попередні два етапи лікування. Циклоспорин пригнічує Т-лімфоцити в інфільтраті, а також інгібує секрецію базофілів та опасистих клітин, впливаючи на кальциневрин.

Значна частка препаратів, які застосовувалися для лікування кропив'янки в минулому, вже не рекомендуються, оскільки частка успіху лікування була занадто низькою, а дослідження – занадто малими або недосконалими за дизайном. До таких препаратів належать H_2 -АГП, антагоністи лейкотрієнів, сульфасалазин, метотрексат, гідроксихлорохін і дапсон.

Один із найсучасніших АГП – біластин (Ніксар, «Берлін-Хемі Менаріні АГ», Німеччина) – є високоселективним до H_1 -гістамінових рецепторів препаратом, схваленим для симптоматичного лікування кропив'янки й алергічного ринокон'юнктивіту в дорослих і дітей від 12 років у багатьох країнах світу.

Біластин не є структурним похідним, метаболітом або енантіомером якогось іншого АГП, натомість він являє собою оригінальну молекулу, створену з метою виконання всіх вимог до ідеального АГП другого покоління (Holgate S.T. et al., 2003). Біластин не метаболізується в клітинах печінки та не пригнічує й не індукує активність ізоферментів цитохрому P450. Йому також притаманне повільне виведення з організму; період напіврозпаду препарату становить 10-14 годин (Sologuren A. et al., 2009). Біластину властива дозозалежна тривала антигістамінна активність, а також додаткова здатність інгібувати вивільнення інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин- α з опасистих клітин і гранулоцитів крові (Jáuregui I. et al., 2013).

У дослідженні R. Antonijóan і співавт. (2017) здорових добровольців рандомізували в групи біластину (20 мг), дезлоратадину (5 мг), рупатадину (10 мг) і плацебо. В учасників провокували алергічну відповідь шляхом інтрадермальної ін'єкції 5 мкг гістаміну й оцінювали наслідки через 0,5; 1; 2; 4; 6; 9; 12 і 24 години. Біластин пригнічував алергічну реакцію вже через 1 годину, натомість значуще інгібування висипів і свербіж за допомогою дезлоратадину та рупатадину спостерігалось лише через 4 години. На відміну від останніх, біластин достовірно зменшував свербіж порівняно з плацебо.

Клінічні дослідження III фази продемонстрували, що при ХК біластин у дозі 20 мг на добу є ефективнішим за плацебо щодо усунення симптомів, покращення якості життя та контролю розладів сну (Zuberbier T. et al., 2010). Зокрема, подвійне сліпе рандомізоване дослідження за участю пацієнтів із ХК виявило, що біластин має перевагу над плацебо в усіх досліджуваних дозах (10, 20 і 30 мг), ефективно зменшує загальну оцінку симптомів, інтенсивність свербіж та кількість/діаметр уртикарних висипань (Audicana M.T. et al., 2007). Клінічне дослідження фази III підтвердило ефективність біластину (20 мг) при ХСК (зниження загальної оцінки симптомів на 4,23 бала в групі біластину та на 2,99 бала в групі плацебо; $p < 0,001$). Результат лікування біластином був зіставним із показниками для левоцетиризину та не залежав від статі, віку й етнічної приналежності пацієнта (Sadaba B. et al., 2011).

Важливо, що біластину властивий відмінний профіль безпеки, передусім відсутність впливу на серцеву провідність, пильність і здатність керувати автомобілем, причому цей вплив відсутній і при перевисхідній терапевтичній дозі вдвічі (Scaglione F., 2012). Оскільки гістамін є нейротрансмітером, що бере участь у контролі циклів сну та неспання, процесів уваги, пам'яті й навчання, регуляції голоду, АГП можуть мати несприятливий вплив на ці процеси. Ступінь цього несприятливого впливу залежить від здатності препаратів проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з центральними H_1 -рецепторами. Своєю чергою, ця здатність залежить від ліпофільності препарату, його молекулярної маси й афінності до Р-глікопротеїну. Біластин практично не проникає в тканини мозку, що було підтверджено численними експериментальними та клінічними (із застосуванням позитронно-емісійної томографії) дослідженнями, не впливає на психомоторні функції та не взаємодіє з алкоголем (Jáuregui I. et al., 2013).

Отже, біластин (Ніксар) являє собою новий високоселективний H_1 -АГП, який відповідає багатьом властивостям потужних АГП другого покоління. Біластин зменшує активність кропив'янки, знижуючи вираженість симптомів і покращуючи якість життя. Профіль побічних ефектів біластину відповідає показникам плацебо; цей препарат не впливає на серцеву провідність, пильність і здатність керувати автомобілем, навіть у дозах до 40 мг. Біластин успішно застосовується при різних видах кропив'янки: гострій і хронічній, спонтанній та індукованій. Відсутність метаболізму в організмі та збалансований профіль виведення (67% із калом, 33% із сечею) зумовлює відсутність потреби в корекції дози біластину (Jáuregui I. et al., 2013).

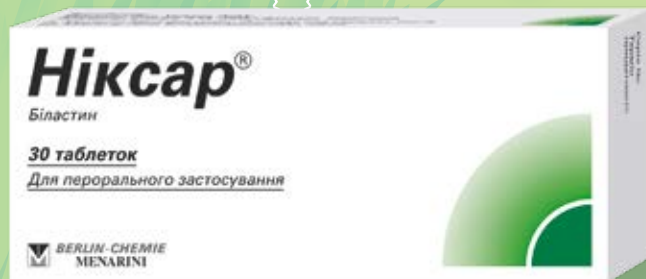
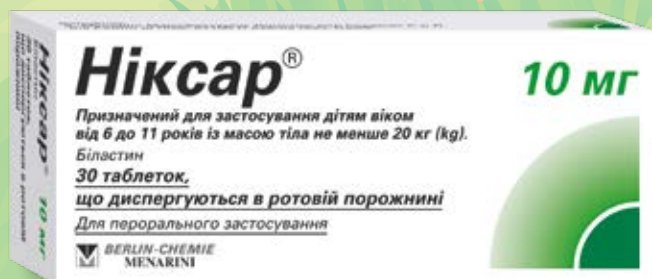
Література

Kaplan A.P., Ferrer M. Algorithms in allergy: diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2024. doi: 10.1111/all.16113.

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.



Шановні колеги!

Підсумовано результати конкурсу клінічних випадків, організованого Асоціацією алергологів України за підтримки бренду ImtupoCAP.

Насамперед щиро дякуємо за активну участь усім лікарям, що надіслали свої випадки! Дуже важко було обрати найкращі серед такої кількості цікавих повідомлень.

Нозології, представлені до участі в конкурсі, різноманітні – від контактної алергічного дерматиту та фотодерматитів до синдрому Стівенса – Джонсона (до речі, ми отримали три клінічні випадки цієї патології, що свідчить про її актуальність). Тому членам нашого шановного журі було дійсно непросто зробити вибір.

Представляємо вам результати конкурсу:

- **1-ше місце** (головний приз – поїздка до Греції з відвідуванням медичних центрів) – **Л.Г. Кулик** (КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»), «Синдром активації тучних клітин»;
- **2-ге місце** (приз – зволожувач повітря NYLA) – **Т.Г. Березна, О.Б. Синоверська** (Івано-Франківський національний медичний університет), «Синдром Коуніса: фатальний тандем»;
- **3-тє місце** (приз – посібник з молекулярної алергології MAUG2) – **С.В. Самсоненко, К.В. Скрябіна** (Дніпровський державний медичний університет), «Хронічна кропив'янка чи уртикарний васкуліт – діагностична дилема?».

Вітаємо переможців конкурсу та бажаємо подальших успіхів!

Спонсори конкурсу:

компанія NYLA (<https://hyla.ua>),
Світова федерація українських лікарських товариств, Асоціація французько-української співпраці в галузі медицини та фармації ASFUDS (<https://www.facebook.com/ASFUDS>).

Від себе зауважимо, що конкурс клінічних випадків не передбачає змагання в професійності та здібностях. Перемога означає, що конкретний лікар мав у практиці досвід нетипового, рідкісного випадка, який вартий уваги професійної спільноти.

У цьому номері журналу AllergyPractice опублікований клінічний випадок, який зайняв 1-ше місце, у наступному номері будуть опубліковані роботи, що зайняли 2-ге та 3-тє місця.



*Лариса Григорівна КУЛИК,
завідувачка алергологічного
відділення КП «Полтавська
обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського
Полтавської обласної ради»*

СИНДРОМ АКТИВАЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН

Синдром активації тучних клітин (САТК) – це патологічний стан з ознаками ураження шкіри, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, дихальної та нервової систем. Критеріями діагностики САТК є епізодичні симптоми внаслідок вивільнення медіаторів алергічних реакцій тучними клітинами, що супроводжується ураженням двох або більше систем органів із клінічними проявами у вигляді кропив'янки, ангіоневротичного набряку, почервоніння шкіри, нудоти, блювання, діареї, абдомінальних кольок, гіпотензивного або синкопального стану, тахікардії, бронхоспазму, кон'юнктивіту, свербіжy й закладеності носа [1]. Також до критеріїв САТК входять зменшення частоти, тяжкості або зникнення вказаних симптомів на тлі антимедіаторної терапії, яка включає антагоністи H_1 - і H_2 -рецепторів гістаміну, антилейкотрієнові препарати або стабілізатори мембран тучних клітин.

Лабораторні дані, які підтверджують діагноз, включають підвищення валідованого маркера активації тучних клітин у сечі або сироватці крові, а саме документальне підтвердження підвищення рівня маркера вище базового значення пацієнта протягом періодів виникнення симптомів більш ніж у двох випадках, або базового рівня сироваткової триптази, який постійно перевищує 15 нг/мл, або документально підтверджене однократне підвищення рівня триптази вище вихідного значення [2]. До менш специфічних діагностичних тестів належать визначення метаболітів гістаміну в сечі за 24 години, простагландину D2 чи його

метаболіту, 11-β-простагландину-F2α, але ці тести не доступні для виконання в рутинній практиці. Отже, для підтвердження діагнозу САТК потрібні збіг типових клінічних симптомів зі значним транзиторним підвищенням рівня загальної триптази в сироватці крові, а також регрес клінічних симптомів у відповідь на застосування препаратів, які зменшують вироблення або активність медіаторів тучних клітин.

Наводимо відповідний клінічний випадок з нашої практики. Пацієнт 37 років має в анамнезі реакції, схожі на анафілаксію, внаслідок прийому медичних препаратів, зокрема левофлоксацину, цефтріаксону, еуфіліну. Також пацієнт страждає на інтермітентний алергічний риніт. Раніше переніс чотири оперативні втручання під анестезією без ускладнень. Надійшов до відділення щелепно-лицьової хірургії з діагнозом: вогнепальне поранення м'яких тканин підщелепної ділянки, щоки, язика; стороннє тіло лівої підщелепної залози. Йому було призначено таку медикаментозну терапію: розчини натрію хлориду 0,9% – 400 мл, глюкози 5% – 400 мл, амікацину по 1,0 г – 2 рази внутрішньовенно (в/в), метронідазол – 200,0, дексаметазон – 8 мг.

Під час введення 1,0 г амікацину в/в крапельно пацієнт відзначив появу запаморочення, тремору, нестачі повітря. Введення препарату було припинено. Під час огляду стан пацієнта важкий. Спостерігалися виражена гіперемія шкіри, генералізований тремор. Над легенями шорстке дихання. Діяльність серця ритмічна, відзначалася тахікардія. Живіт звичайної форми. Пацієнта переведено до відділення інтенсивної терапії. На тлі в/в введення розчину адреналіну й інфузійної терапії стан пацієнта стабілізувався протягом 3 годин.

Аналіз крові на триптазу виявив значне (42,2 мкг/л) підвищення її концентрації. На підставі вищенаведених даних встановлено діагноз: анафілактичний шок на введення антибіотика (амікацину).

Пацієнту проведено оперативне втручання з панч-біопсією. Через 2 доби після втручання на тлі в/в введення розчину Рінгера в пацієнта виникли

скарги на утруднене дихання, слабкість, біль у м'язах. Під час огляду свідомість загальмована, в часі та просторі орієнтується частково. Артеріальний тиск (АТ) – 70/40 мм рт. ст. Пульс ниткоподібний, слабо пальпується. Обличчя гіперемоване, наявні рясний піт, задишка. На тлі в/в інфузії адреналіну стан хворого стабілізувався.

Рекомендоване повторне визначення триптази дало змогу знову виявити значно підвищений її рівень (79,6 мкг/л).

Через 3 доби в пацієнта виник новий епізод анафілаксії із зомлінням і рівнем АТ 60/30 мм рт. ст. Пульс був ниткоподібним, слабо пальпувався. Обличчя гіперемоване, наявні рясний піт, задишка. Скарги виникли на тлі в/в ін'єкції дексаметазону. Через 20 хвилин від початку в/в інфузії адреналіну скарги зникли, об'єктивний стан стабілізувався. Рівень SpO₂ – 98%, АТ – 120/70 мм рт. ст., пульс – 80/хв.

Повторне визначення рівня триптази знову виявило значне (59,7 мкг/л) підвищення показника та тенденцію до його зниження (до 23,9 мкг/л) через 3 години після стабілізації стану пацієнта.

Через підозру на системний мастоцитоз хворому було виконано пункцію кісткового мозку, але даних щодо патології органів кровотворення не виявлено.

Аналіз крові на триптазу через 3 доби після останнього епізоду анафілаксії виявив нормальний її рівень (8,55 мкг/л за референтного рівня цього показника <11 мкг/л).

На підставі вищенаведених даних пацієнту було встановлено такий діагноз: САТК із клінічними проявами анафілаксії (верифіковані триптазним тестом) на амікацин, розчин Рінгера, дексаметазон із критичним падінням рівня АТ (60/20 мм рт. ст.).

Хворому рекомендовані прийом монтелукасту, біластину, дієта з виключенням гістаміновмісних і гістаміноліберувальних продуктів, контроль рівня триптази через 1 місяць.

Під час лікування пацієнта в стаціонарі протягом 20 діб повторних епізодів анафілаксії не спостерігалось.

Література

1. Valent P., Akin C., Hartmann K., et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *HemaSphere*. 2021 Nov; 5 (11): e646. doi: 10.1097/H59.0000000000000646.
2. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., Barkoff M.S., et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Oct; 144 (4): 883-896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31476322.



Світлана Миколаївна НЕДЕЛЬСЬКА, докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, керівниця Центру сучасної дитячої алергології та пульмонології, віцепрезидентка ВГО «Асоціація алергологів України»

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ПОШУК БАЛАНСУ ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ



Огляд присвячено аналізу доступних в Україні дитячих форм антигістамінних препаратів (АГП) з акцентом на їхню безпеку. Пероральні АГП I покоління досі використовуються в педіатричній практиці, але вони спричиняють низку серйозних побічних явищ. Тому дедалі значнішого поширення набувають АГП II покоління, котрі позбавлені більшості негативних ефектів попереднього покоління. Найкращий профіль безпеки мають активні метаболіти II покоління, як-от дезлоратадин. Результати власних спостережень підтверджують цей висновок.

Нині майже половина педіатричного населення має принаймні один симптом алергії (de Las Vecillas, 2024). У лікуванні алергічних захворювань (АЗ) широко використовуються АГП (Wang, 2024). Однак існує небагато клінічних настанов, орієнтованих саме на педіатричну популяцію, переважно через недостатню кількість високоякісних досліджень для підтримки терапевтичних варіантів у дітей (Chin, 2023). Діти значною мірою були виключені з рандомізованих випробувань ліків від симптомів АЗ (Cohen, 2023) у зв'язку із жорсткішими вимогами в питаннях безпеки таких випробувань для дітей. Тому сьогодні лікування педіатричних АЗ зазвичай екстраполюється з досліджень за участю дорослих (Chin, 2023), лише з корегуваннями доз АГП залежно від віку (Cohen, 2023). Проте такий підхід при виборі АГП для застосування саме в дітей потребує прискіпливішої уваги до можливих побічних ефектів.

Мета огляду – аналіз доступних в Україні дитячих форм пероральних АГП з акцентом на їхню безпеку.

● МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ●

Вивчено інструкції для медичного застосування найпоширеніших в Україні АГП, а також доступні в наукометричних базах дані щодо профілю безпеки для дітей таких молекул, як дезлоратадин, левоцетиризин, хлоропірамін, диметинден,

мебгідролін. Відомо, що ризик побічних явищ АГП найчастіше пов'язаний із недостатньою селективністю до H_1 -рецепторів і непотрібною здатністю проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, що спричиняє, в тому числі, сонливість/седацію. Враховуючи важливість уникнення такого несприятливого ефекту для нормального когнітивного, фізичного та психологічного розвитку дитини, саме показник частоти виникнення сонливості вибраний як основний для оцінки профілю безпеки тієї чи іншої молекули АГП. З огляду також на те, що високий профіль безпеки зазвичай підтверджується використанням без особливих застережень у немовлят і дітей, брали до уваги й цей показник.

● РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ ●

Дані для порівняння найпоширеніших дитячих форм АГП за вибраними критеріями представлено в таблиці.

Як бачимо з таблиці, АГП хлоропірамін може застосовуватися дітям тільки з 3-річного віку, часто спричиняє погіршення психомоторних функцій. Активна речовина диметинден також часто зумовлює побічні реакції, дітям до року може застосовуватися тільки із застереженням, оскільки провокує таке небезпечне явище, як епізоди нічного апное. Активна речовина мебгідролін теж проявляє нейротоксичність,

ТАБЛИЦЯ. Характеристики дитячих форм пероральних АГП

Активна речовина	Покоління АГП	Частота виникнення сонливості	Застосування в дітей
Дезлоратадин	Активний метаболіт II покоління	0,01%, дуже рідко (<1/10000)	Еріус® – єдиний зареєстрований в Україні оригінальний АГП у формі сиропу, дозволений дітям віком від 6 місяців . Прийом 1 раз на добу
Левोцетиризин	Активний метаболіт II покоління	Більш ніж у 6 разів частіше порівняно з дезлоратадином (Layton D. et al., 2006)	Для лікування алергічних проявів у дітей віком від 2 років . В Україні зареєстровано тільки генерики левоцетиризину в дитячих формах випуску. Прийом 1 раз на добу
Хлоропірамін	I покоління	Антихолінергічні та седативні ефекти, погіршення психомоторних функцій	Від 3 років у формі таблеток. Прийом 2 рази на добу
Диметинден	I покоління	Часто ($\geq 1/100$, <1/10) сонливість, нервозність, збудження	Прийом 3 рази на добу. З обережністю призначати препарат у формі крапель дітям віком до 1 року: седативний ефект може супроводжуватися епізодами нічного апноє
Меггідролін	I покоління	Підвищена стомлюваність, сонливість, тривожність	Від 2 років у формі гранул для оральної суспензії. Термін придатності суспензії – 7 діб. Прийом 2-3 рази на добу

тому дітям може призначатися тільки з віку 2 років, незважаючи навіть на такий тривалий час на ринку, за який могли би з'явитися докази безпечності його застосування для дітей більш раннього віку, якби це справді було так.

Варто зазначити, що хлоропірамін, диметинден, меггідролін є представниками АГП I покоління. Для них із часом з'являється, навпаки, чимраз більше доказів негативного профілю безпеки (Linton, 2023). Так само, як і для інших АГП I покоління (дифенгідрамін, гідроксизин тощо), котрі проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і спричиняють седативний ефект, знижуючи розвиток когнітивних функцій, продуктивність у школі та якість життя в пацієнтів з алергією (Cohen, 2023). Масштабне педіатричне популяційне перехресне дослідження показало, що застосування АГП I покоління пов'язане з підвищеним ризиком і серцево-судинних подій, особливо аритмій, у дітей раннього віку (Kim, 2023). Тому сьогодні такі препарати визнані застарілими та більше не рекомендуються міжнародними настановами для лікування як алергічного риніту, так і кропив'янки, причому не тільки в дітей, а й навіть у дорослих пацієнтів (Linton, 2023).

Натомість накопичується дедалі більше доказів на підтримку нового покоління АГП (Linton, 2023; Vandenberghe-Dürr, 2024; Wang, 2024), так званих неседативних. Вони настійно рекомендуються для лікування в дітей алергічного риніту (Cohen, 2023; Sato, 2023; Weaver-Agostoni, 2023; Bernstein, 2024; Tosca, 2024), кон'юнктивіту (Mahoney, 2023), кропив'янки (Chin, 2023; Podder, 2023; Yosipovitch, 2023; Wiczorek, 2024). Друге покоління АГП і з'явилося саме в результаті пошуку препаратів, котрі були б максимально позбавлені тих негативних побічних ефектів, що притаманні препаратам I покоління. Ба більше, на основі

деяких АГП II покоління винайдено ще безпечніші препарати, котрі мають іще нижчий ризик нейротоксичності, кардіотоксичності, гепатотоксичності завдяки тому, що вони не потребують для свого метаболізму участі цитохрому P450. Це – активні метаболіти II покоління АГП, які називають інколи навіть III поколінням (Czech, 2023).

Із наведених у таблиці препаратів до цієї групи належать перші два. Якщо ж порівняти їх між собою, то побачимо, що дезлоратадин (активна речовина Еріус® сироп) має вищий профіль безпеки, ніж левоцетиризин, адже частота виникнення сонливості при застосуванні левоцетиризину в 6 разів більша, ніж у разі застосування дезлоратадину (Layton, 2006). Саме з міркувань безпеки препарати з активною речовиною левоцетиризин рекомендуються дітям тільки після 2 років, тоді як Еріус® сироп – із 6 місяців у разі кропив'янки та з 1 року при алергічному риніті. До того ж в Україні зареєстровано тільки генеричні форми левоцетиризину для застосування в дітей (Довідник еквівалентності лікарських засобів). А Еріус® сироп – оригінальний дезлоратадин, який виробляється в Європейському Союзі, а отже, він пройшов усі необхідні доклінічні та клінічні дослідження в повному обсязі – щодо як ефективності, так і безпеки, в тому числі на педіатричній популяції (Bloom, 2004; Prenner, 2006; Gupta, 2007). Дослідження дезлоратадину тривають і сьогодні (Karadia, 2024; Zwierz, 2024), підтверджуючи його високу ефективність і сприятливий профіль безпеки. Варто зазначити, що Еріус® – єдиний зареєстрований в Україні оригінальний АГП у формі сиропу, дозволений дітям віком від 6 місяців (Державний реєстр лікарських засобів України). Тому можна говорити про найкращий баланс ефективності й безпеки цього препарату серед інших АГП.

Саме тому для лікування АЗ, з якими зверталися найменші пацієнти до Центру сучасної дитячої алергології та пульмонології протягом останніх років, було вибрано Еріус® сироп. Дозування препарату здійснювали згідно з його інструкцією: дітям віком від 6 до 11 місяців – по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину), від 1 до 5 років – по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину), від 6 до 11 років – по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину), віком від 12 років – по 10 мл сиропу (5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

У нашій клініці Еріус® сироп регулярно використовується для лікування алергічного риносинуситу (ринокон'юнктивіту), гострої та хронічної кропив'янки, шкірних проявів харчової, медикаментозної алергії. Цей препарат дав нам змогу отримати клінічно значущий результат і в тих випадках, коли в дитини респіраторні симптоми поєднувалися зі шкірними: алергічний риніт і кропив'янка, бронхіальна астма й екзема тощо. При тяжкому перебігу atopічного дерматиту ми застосовуємо тривалий прийом Еріус®, адже завдяки протизапальній, протинабряковій

діям він дає змогу досягнути ефективного контролю над станом дитини, зменшити активність запалення, ліхеніфікацію, свербіж і поступово розширити дієтичні обмеження. У всіх випадках був досягнутий очікуваний клінічний ефект, діти переносили лікування добре.

◎ ВИСНОВОК ◎

Отже, дані проведеного огляду та власний клінічний досвід свідчать на користь вибору серед АГП для застосування в дітей активних метаболітів ІІ покоління, як-от дезлоратадин (Еріус® сироп). Сприятливий профіль безпеки, доведена ефективність, наявність дитячої лікарської форми випуску (сироп), можливість застосування всього 1 раз на добу та призначення вже з 6-місячного віку, а також незаперечна якість оригінального дезлоратадину Еріус® виступають найважливішими аргументами на користь саме цього АГП для використання в педіатричній практиці.

Література

- Bernstein J.A., Bernstein J.S., Makol R., Ward S. Allergic rhinitis: a review. *JAMA*. 2024; 331 (10): 866-877. doi: 10.1001/jama.2024.0530.
- Bloom M., Staudinger H., Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (12): 1959-1965. doi: 10.1185/030079904x14148.
- Chin M.L. It comes and goes: pediatric chronic spontaneous urticaria. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40006. Published 2023 Jun 5. doi: 10.7759/cureus.40006.
- Cohen B. Allergic rhinitis. *Pediatr. Rev.* 2023; 44 (10): 537-550. doi: 10.1542/pir.2022-005618.
- Czech E.J., Overholser A., Schultz P. Allergic rhinitis. *Prim. Care*. 2023; 50 (2): 159-178. doi: 10.1016/j.pop.2023.01.003.
- de Las Vecillas L., Quirce S. The multiple trajectories of the allergic march. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2024; 34 (2): 75-84. doi: 10.18176/jiaci.0983.
- Gupta S.K., Kantesaria B., Banfield C., Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64 (2): 174-184. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02859.x.
- Kapadia S., Nageswaramma S., Shah K., et al. The efficacy and safety of high dose (10 mg) of desloratadine (Dazit® 10) in the treatment of chronic spontaneous urticaria in India: a phase III, multicentric, open-label, single-arm study. *Cureus*. 2024; 16 (1): e53125. Published 2024 Jan 28. doi: 10.7759/cureus.53125.
- Kim J.H., Cha H.R., Ha E.K., et al. Association between first-generation antihistamine use in children and cardiac arrhythmia and ischemic heart disease: a case-crossover study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (8): 1073. Published 2023 Jul 28. doi: 10.3390/ph16081073.
- Layton D., Wilton L., Boshier A., Cornelius V., Harris S., Shakir S.A. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2006; 29 (10): 897-909. doi: 10.2165/00002018-200629100-00007.
- Linton S., Hossenbaccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412-420. doi: 10.1016/j.anaai.2023.07.019.
- Mahoney M.J., Bekibele R., Notermann S.L., Reuter T.G., Borman-Shoap E.C. Pediatric conjunctivitis: a review of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Children (Basel)*. 2023; 10 (5): 808. Published 2023 Apr 29. doi: 10.3390/children10050808.
- Podder I., Dhabal A., Chakraborty S.S. Efficacy and safety of up-dosed second-generation antihistamines in uncontrolled chronic spontaneous urticaria: a review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2023; 16 (3): 44-50.
- Prenner B., Ballona R., Bueso A., et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatric Asthma Allergy & Immunology*. 2006; 19 (2): 91-99. doi: 10.1089/pai.2006.19.91.
- Sato T., Tareishi Y., Suzuki T., Ansai N., Asaka C., Ohta N. Effect of second-generation antihistamines on nighttime sleep and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis. *Sleep Breath.* 2023; 27 (6): 2389-2395. doi: 10.1007/s11325-023-02857-6.
- Tosca M.A., Trincianti C., Naso M., Nosratian V., Ciprandi G. Treatment of allergic rhinitis in clinical practice. *Curr. Pediatr. Rev.* 2024; 20 (3): 271-277. doi: 10.2174/1573396320666230912103108.
- Vandenbergh-Dürs S., Harr T., Vandenbergh F. Antihistaminiques : une histoire sans fin [Antihistamines: an ongoing narrative]. *Rev. Med. Suisse*. 2024; 20 (868): 711-719. doi: 10.53738/REVMED.2024.20.868.711.
- Wang D., Guo Q., Wu Z., et al. Molecular mechanism of antihistamines recognition and regulation of the histamine H1 receptor. *Nat. Commun.* 2024; 15 (1): 84. Published 2024 Jan 2. doi: 10.1038/s41467-023-44477-4.
- Weaver-Agostoni J., Kosak Z., Bartlett S. Allergic rhinitis: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician*. 2023; 107 (5): 466-473.
- Wieczorek D., Wedi B. Zugelassene Therapien und ihre Wirkung auf die Leitsymptome der Urtikaria : Hilfreiche Therapieoptionen, wenn juckende Quaddeln nicht weichen – Viel hilft viel? [Approved therapies and their effects on the main symptoms of urticaria: When symptom control of itchy wheals is not adequate – does up dosing help?]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024; 75 (4): 281-288. doi: 10.1007/s00105-024-05315-w.
- Yosipovitch G., Biazos Soares G., Mahmoud O. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: a narrative review. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2023; 13 (8): 1647-1660. doi: 10.1007/s13555-023-00972-6.
- Zwierz A., Domagalski K., Masna K., Burduk P. Maximal medical treatment of adenoid hypertrophy: a prospective study of preschool children. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* Published online January 31, 2024. doi: 10.1007/s00405-024-08459-6.
- Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.com.ua>.
- Довідник еквівалентності лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://rx.ua/inn-mnn/levocetirizin>.

В. Барзилович, Т. Уманець, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ;
 А. Барзилович, Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, «Привітна клініка», м. Київ;
 Г. Гіленко, Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Клініка ACLINIC, м. Одеса;
 В. Стельмах, «Привітна клініка», м. Київ;
 Л. Беш, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького;
 С. Недельська, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет;
 О. Абатуров, В. Дитятковський, Дніпровський державний медичний університет;
 Г. Касьяненко, Одеський національний медичний університет, Клініка ACLINIC, м. Одеса;
 В. Хоменко, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ;
 В. Лапшин, Ю. Антипкін, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

УКРАЇНСЬКА МОЛОЧНА ДРАБИНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІGE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ АЛЕРГІЇ НА БІЛКИ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА В ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ВІКУ



Молочні драбини як схеми поступового введення коров'ячого молока в раціон широко використовуються лікарями й опікунами дітей з алергією на білки коров'ячого молока (БКМ). Наукова група, до складу якої увійшли провідні експерти з найбільших алергологічних центрів по всій Україні, була створена для розроблення адаптації молочної драбини до звичок української кухні та подальшого дослідження її ефективності, профілю безпеки й комфорту використання опікунами дітей з алергією на БКМ.

Коров'яче молоко залишається одним із найпоширеніших алергенів дитячого віку. За даними європейського дослідження REDAll, 38,5% дітей мають алергію на молоко, а поширеність алергії на БКМ у дітей становить 1,4-4,9% [1, 2]. Широкий спектр проявів ІgE-опосередкованих та ІgE-неопосередкованих реакцій (гастроінтестинальні симптоми, ураження шкіри, респіраторні симптоми, анафілаксія) та вимушені дієтичні обмеження суттєво погіршують якість життя дітей з алергією на БКМ і осіб, що за ними доглядають [2, 3].

Світова медична спільнота визнає, що великий відсоток дітей з алергією на БКМ можуть толерувати термічно оброблені продукти з молоком у складі інших виробів (печиво, кекси тощо). Отже, регулярне вживання термічно оброблених форм молока може сприяти виробленню толерантності до БКМ, що відповідає принципам оральної імунотерапії, допомагаючи поступово розширити

раціон дитини та сприяти зменшенню харчових обмежень [3, 4].

«Молочні драбини» – це назва схем поступового повторного введення БКМ у раціон, починаючи з маленької кількості БКМ й інтенсивної їх термічної обробки з поступовим переходом до більшої кількості БКМ і меншої їх термічної обробки. Цей принцип застосовувався лікарями у світі протягом багатьох років, і саме при оформленні молочної драбини ця схема перетворилася на зручний покроковий алгоритм, який широко використовується батьками та лікарями [3-5].

Перша 12-ступінчаста молочна драбина у вигляді схеми була опублікована в Milk Allergy in Primary (MAP) Care Guidelines 2013 року. Вона була рекомендована для використання пацієнтам, що мали в анамнезі прояви ІgE-неопосередкованої алергії на БКМ легкого й середнього ступенів тяжкості (за винятком синдрому ентероколіту, індукованого

харчовими білками, й еозинофільного езофагіту). Проте багато лікарів у своїй практичній діяльності використовували принцип молочної драбини і для пацієнтів з IgE-опосередкованою алергією на БКМ. Це підтвердило опитування, проведене Athanasopoulou та співавт., яке продемонструвало, що 60% медичних працівників використовували молочну драбину для IgE-опосередкованої алергії вдома та/або в лікарні. Тому 2014 року Британське товариство алергології та клінічної імунології (BSACI) опублікувало рекомендації, згідно з якими принцип молочної драбини також може використовуватися для пацієнтів, що мали IgE-опосередковані алергічні реакції на БКМ [8].

У 2017 році було опубліковано оновлену версію молочної драбини. Вона має 6 сходинок, і до неї додано рецепти із зазначенням кількості в них БКМ, температури та часу приготування страв [6]. У 2021 році було опубліковано канадську версію молочної драбини. Вона створена за тим самим принципом, але з урахуванням особливостей канадських харчових звичок [7]. Незважаючи на те що основним недоліком молочних драбин є неповна стандартизація, це простий, робочий і широкоживаний інструмент серед медичних працівників і людей, що доглядають за дітьми з алергією на БКМ. За даними міжнародного опитування, проведеного 2017 року, майже 70% медичних працівників використовували молочну/яєчну драбину для пацієнтів з IgE-неопосередкованими проявами харчової алергії [5]. Також молочні драбини продемонстрували сприятливий профіль безпеки. За даними Cronin і співавт., серед 89 дітей з IgE-опосередкованою алергією на БКМ, які використовували молочну драбину, не було зафіксовано звернень до лікарні з приводу анафілаксії [3]. Утім, протягом дослідження майже в половині дітей на тому чи іншому етапі спостерігалися незначні побічні реакції, тому перед початком використання молочної драбини опікуни дітей з алергією на БКМ мають бути обізнані, як розпізнавати та контролювати алергічні реакції.

Для України питання повторного введення в раціон БКМ у дитячому віці є особливо важливим. Історично склалося так, що саме молочні та кисломолочні продукти є вагомим джерелом кальцію й білка в раціоні українських дітей як у сім'ї, так і в навчальних закладах (школа, дитячий садок). Кисломолочний сир, йогурт, сирники, ліниві вареники, запіканки з кисломолочного сиру, млинці з кисломолочним сиром – усі ці страви є звичною частиною української кухні та широко представлені в раціоні школярів і дошкільнят. Якщо дитина має підтверджений діагноз алергії на БКМ, то згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 305

від 24 березня 2021 року «Про затвердження норм і порядку організації харчування в закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення й відпочинку» дітям із харчовою алергією на БКМ відповідно до медичної довідки мають бути запропоновані рослинні напої. Проте на практиці безмолочний раціон у державних освітніх закладах часто залишається незбалансованим із дієтологічного погляду. З метою безпеки для дітей з алергією на БКМ із дієти виключають молочні та кисломолочні страви. Наприклад, якщо в меню є каша з молоком, то в безмолочному раціоні це та сама каша, проте без молока. Якщо це запіканка з кисломолочного сиру, то замінюють її просто хлібом тощо. Тобто потенційно дітям з обмеженнями в раціоні через БКМ важче дотримуватися збалансованого харчування. Можливість повторного введення БКМ у раціон значно зменшує психологічне навантаження на родину й дає дитині змогу мати збалансованіший раціон, що безпосередньо впливає на її ріст і розвиток.

Утім, широко використовувані у світі молочні драбини Великої Британії та Канади мають обмежене використання в Україні через особливості національних харчових звичок. Українська молочна драбина була розроблена групою авторів, до складу якої увійшли провідні експерти з найбільших алергологічних центрів України, з метою адаптації молочної драбини до особливостей харчових звичок українців і рекомендацій щодо низького споживання цукру в дітей і підлітків (ESPGHAN, 2018) [9].

ОСОБЛИВОСТІ УКРАЇНСЬКОЇ МОЛОЧНОЇ ДРАБИНИ

Українська молочна драбина складається з 5 сходинок, починаючи з продуктів, що містять невелику кількість БКМ і проходять інтенсивну термічну обробку (крок 1), поступово переходячи до більшої кількості БКМ і меншої термічної обробки продукту. Для кроків 1-3 є два варіанти. Альтернативний прийом дає змогу модифікувати рецепт без зміни компонентів, а просто поступово збільшувати кількість молочних продуктів, перетворюючи його з торта на їжу на основі сиру. Цей шлях дає дітям і опікунам змогу вибирати альтернативні рецепти, які можуть бути зручнішими.

Українську молочну драбину доповнено збіркою кулінарних рецептів, які відповідають кожній її сходинці, враховуючи особливості української національної кухні та поширені рекомендації громадської охорони здоров'я щодо низького споживання вільного цукру дітьми та дорослими [9]. Крім того, було включено альтернативні варіанти



Рис. 1. Українська молочна драбина

заміни пшениці та яєць, а також істотних додаткових харчових алергенів.

Ми рекомендуємо використовувати молочну драбину вдома чи в медичному закладі для дітей віком понад 6 місяців з IgE-опосередкованою алергією на БКМ (за винятком синдрому індукованого харчовими білками ентероколіту й еозинофільного езофагіту) після консультації з алергологом. Особи, які доглядають за хворими, мають знати, як розпізнавати й усувати прояви алергічних реакцій. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти перебували під наглядом алерголога, проводили планові консультації принаймні щотижня 6 місяців і повідомляли про будь-які гострі реакції, які виникли.

Протипоказаннями до використання української молочної драбини є наявність в анамнезі небезпечних для життя алергічних реакцій (анафілаксії) і погано контрольована бронхіальна астма. Відносні протипоказання включають як медичні, так і соціально-економічні чинники, мовний бар'єр, когнітивні порушення та низький комплаєнс лікаря й родини пацієнта.

Починати молочну драбину ми рекомендуємо з першої сходинок, поступово збільшуючи розмір порції. Кожну нову сходинку слід розпочинати з кількості продукту розміром із зерно, відтак поступово збільшувати її до порції, яку дитина може з'їдати щодня. При добрій переносимості радимо споживати продукти з кожної сходинок щодня протягом 3 тижнів – 3 місяців перед переходом до наступної сходинок.

Якщо під час переходу на наступну сходинку драбини виникають легкі симптоми, пов'язані з коров'ячим молоком, рекомендуємо повернутися до попереднього кроку принаймні на 1 місяць, перш ніж обережно продовжувати рух драбиною. У разі помірних/тяжких гострих реакцій (ангіоневротичного набряку, анафілаксії) під час просування

молочною драбиною треба припинити її використання та проконсультуватися з алергологом для визначення подальшого плану дій.

Дослідження щодо ефективності, профілю безпеки та психологічного комфорту використання проводилися протягом 2020-2024 років на базі Алергоцентру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та приватної клініки «Привітна клініка» в місті Києві.

У дослідженні взяли участь 116 дітей віком до 3,5 років з IgE-опосередкованою алергією на БКМ. Критеріями включення були: клінічна картина IgE-опосередкованої алергії на БКМ в анамнезі, позитивний шкірний прик-тест на коров'яче молоко (≥ 3 мм) та/або рівень специфічних IgE на БКМ $>0,35$ kU/L (технологія ImmunoCap). У дослідження були включені діти з різним діапазоном тяжкості реакцій на БКМ за винятком анафілаксії. Усі діти, які використовували українську молочну драбину, були в контакт з лікарем, мали планові консультації принаймні 1 раз на 6 місяців і вводили всі дози вдома. Фінальною метою було введення понад 150 мл коров'ячого молока чи еквівалентне споживання 4,5 г молочного білка щодня без будь-яких симптомів.

Результати щодо ефективності та профілю безпеки будуть опубліковані в наступних дослідженнях. У цій роботі ми хочемо звернути увагу саме на психологічний аспект використання української молочної драбини.

Незважаючи на те що до рецептів української молочної драбини включено також ті, що відповідають класичним рецептам iMAP, усі 116 (100%) опікунів обрали для себе рецепти з використанням кисломолочних продуктів, які є типовішими для української кухні. 94,8% (110) опікунів дітей

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ: ЯКИМИ МАЮТЬ БУТИ СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Алергічний риніт (АР) лишається найпоширенішим хронічним запальним захворюванням, на яке страждають близько 100 мільйонів європейців [1]. Ця хвороба є недостатньо діагностованою, недооціненою з погляду тяжкості та недостатньо лікованою [2].

АР має значний вплив на якість життя: призводить до непродуктивних або втрачених годин робочого часу чи навчання, проблем зі сном, зменшення залучення до активностей на свіжому повітрі в дітей [4, 5].

Економічний аспект впливу АР часто недооцінюють: наприклад, його вплив на продуктивність праці в Європейському Союзі зумовлює втрати від 30 до 50 мільярдів євро на рік [4, 6, 7].

Загалом поширеність АР зростає в усьому світі з 1960-х років паралельно зі збільшенням поширеності atopії [11, 12].

СИМПТОМАТИКА, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

АР характеризується закладеністю носа, «лоскотом», свербіжем у носі, що провокує чхання, та ринореєю. Хвороба спричиняється реакціями, опосередкованими імуноглобуліном Е (IgE), на інгаляційні алергени (пилки рослин, алергени кліщів побутового пилу, спори пліснявих грибів тощо). Також може виникати АР з не-IgE-залежним механізмом (наприклад, професійний АР на хімічні сполуки). Захворювання є наслідком впливу довкілля на генетично зумовленому тлі. АР часто є коморбідним з астмою та/або кон'юнктивітом [8, 9, 11]. Частка

ринітів, пов'язаних з atopією, становить близько 50% у загальній популяції [8, 14].

Симптоми АР зумовлені біохімічними продуктами, що вивільняються в тканинах носа під час алергічної реакції. Коли пацієнт, сенсibilізований попереднім впливом алергену, повторно стикається з причинним тригером, алерген зв'язується з алергеноспецифічним IgE на тучних клітинах слизової оболонки носа, що призводить до зшивання IgE та FcεRI й подальшої активації та дегрануляції тучних клітин. Це спричиняє вивільнення попередньо збережених і новосинтезованих медіаторів, включаючи гістамін, цистеїнові лейкотрієни, простагландин D2 та ін. Ці медіатори взаємодіють із сенсорними нервами, судинами та залозами носа, що призводить до виникнення гострих симптомів АР, як-от закладеність носа, чхання, свербіж та/або ринорея [8, 16].

За гострою фазою протягом декількох годин відбувається приплив запальних клітин (еозинофілів, базофілів, моноцитів і нейтрофілів), які вивільняють інтерлейкіни й можуть зумовлювати довготривалі або хронічні симптоми [15, 17].

Раніше виокремлювали кілька клінічних варіантів АР на підставі сезонності проявів, але на сьогодні згідно з рекомендаціями ARIA вони зведені до інтермітивної та персистивної форм [10, 13]. АР також

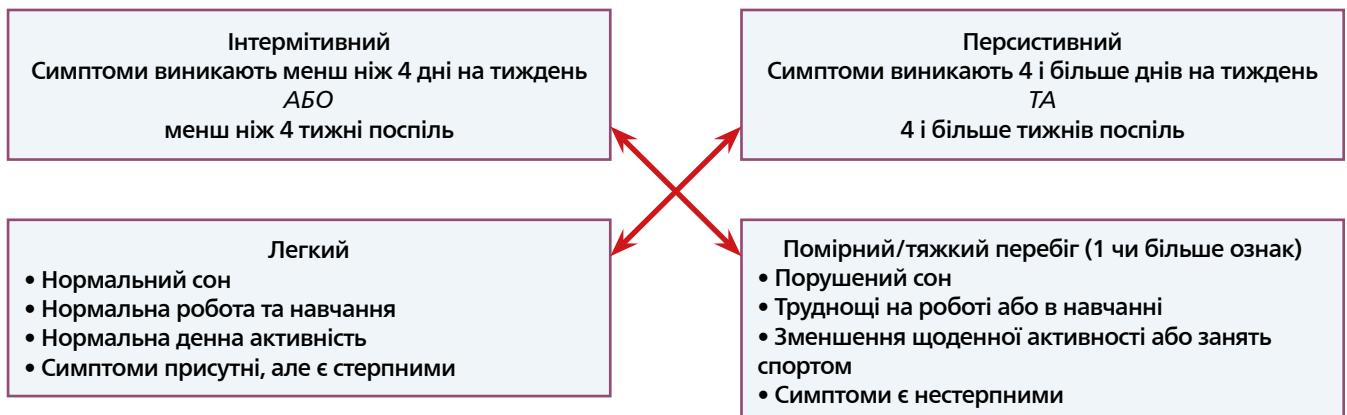


Рис. Класифікація АР за тривалістю й інтенсивністю симптомів (згідно з ARIA)

можна класифікувати за інтенсивністю симптомів на легкий, помірний або тяжкий (рис. 1).

Ця класифікація стала корисною для визначення подальшої терапії, адже показала, що пацієнти із сезонним АР також можуть страждати від тривалих симптомів. Наприклад, деякі полісенсibilізовані до пилку рослин пацієнти могли мати довготривалі симптоми весь весняно-літній період, а цілорічний АР не обов'язково означав, що в пацієнта відзначаються симптоми цілий рік, і міг мати інтермітивний характер [15].

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АР

Підхід до лікування АР може ґрунтуватися на препаратах, спрямованих на усунення чи зменшення алергічних симптомів, або на алергеноспецифічній імунотерапії, яка натомість спрямована на модифікацію імунологічної відповіді на причинний алерген, індукуючи толерантність до нього. Однак ці два методи лікування мають синергічний вплив на пацієнтів і не є альтернативами [13, 18, 19].

До препаратів, що використовуються у фармакотерапії АР, насамперед належать інтраназальні кортикостероїди (ІнКС), інтраназальні (ІнаГП) та пероральні антигістамінні препарати (АГП), а також можуть застосовуватися антагоністи лейкотрієнів, інтраназальні препарати кромогліцевої кислоти, інтраназальні та пероральні судинозвужувальні препарати, промивання носа сольовими розчинами [20, 21].

Проблеми з боку пацієнта, пов'язані з лікуванням АР

- Самолікування та самозвернення в аптеки без консультації лікаря.
- Незадоволеність терапією (недостатнє зменшення симптомів або їх повернення).
- Використання багатьох препаратів для лікування АР одночасно (поліпрагмація).
- Виникнення побічних ефектів.
- Неприхильність до лікування.

Вищенаведені проблеми здаються на перший погляд різноспрямованими, та найчастіше вони пов'язані або є наслідком одна одної.

Наприклад, в опитуванні, проведеному Американською академією оториноларингології та алергології, 47% пацієнтів з АР, які приймають принаймні один рецептурний препарат, повідомили, що для лікування своїх симптомів використовують щонайменше два рецептурні препарати плюс один безрецептурний [23].

Проблеми лікування частіше виникають у пацієнтів з помірно тяжким і тяжким АР, а поганий контроль симптомів риніту часто потребує використання різних

препаратів. Своєю чергою, застосування більшої кількості препаратів одночасно зумовлює тенденцію до недотримання призначеного дозування, а поліпрагмація підвищує ризик виникнення побічних ефектів і зниження прихильності до терапії.

Для ефективного лікування симптомів АР важливими є препарати, котрі забезпечують як швидке, так і стійке полегшення симптомів і мають мінімальні побічні ефекти [23].

Настанова ARIA для німецької системи охорони здоров'я [22] рекомендує ІнКС як терапію першої лінії для пацієнтів з інтермітивним і персистивним АР і вважає їх препаратами першого вибору за будь-якої форми АР завдяки їхній вищій ефективності та переносимості.

У пацієнтів з легким і помірним перебігом хвороби пероральні або інтраназальні H_1 -АГП також можуть бути ефективними, але вони зазвичай не мають достатньої ефективності в пацієнтів з тяжким перебігом хвороби [15]. Дані з практики підтверджують, що ІнКС перевершують пероральні H_1 -АГП у всіх групах пацієнтів з АР [15, 22].

Настанови ARIA рекомендують АГП другого покоління, ІнКС та їх комбінацію як препарати першого вибору для лікування середньотяжкого та персистивного АР, навіть в одному пристрої [15, 22].

Фіксовані комбінації ІнКС та ІнаГП є інноваційним варіантом лікування в цій ситуації. Вони поєднують переваги H_1 -АГП (швидкий початок дії) з перевагами ІнКС (висока та стійка ефективність, хороший ефект проти назальної обструкції) та є дуже ефективними в пацієнтів з тяжкими симптомами [3, 15, 22].

У січні 2022 року Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило комбінацію олопатадину гідрохлориду й мометазону фууроату моногідрату у формі назального спрею Оло/Мом (Ріалтріс, «Гленмарк Фармасьютикалс ЛТД») для лікування симптомів АР у пацієнтів віком від 12 років і старше [24].

Переваги використання фіксованої комбінації ІнКС та ІнаГП у формі назального спрею

1. Висока ефективність і контроль симптомів у пацієнтів з помірно тяжким або тяжким АР

Антигістамінні монопрепарати й ІнКС є основою терапії АР. Тому цілком логічно, що комбінація ІнаГП швидкої дії та пролонгованого й потужного ІнКС забезпечить кращий контроль симптомів, аніж монотерапія [15].

Самі по собі олопатадин (офтальмологічний) і мометазон (назальний) є ефективними засобами для лікування АР, що добре переносяться [25, 26].



Олопатадин є потужним селективним антигістамінним засобом, який чинить свою дію шляхом антагонізму гістаміну та запобігає індукованому гістаміном виробленню запальних цитокінів епітеліальними клітинами кон'юнктиви людини.

Мометазону фуруат – кортикостероїд для місцевого застосування з місцевими протизапальними властивостями, який діє шляхом пригнічення вивільнення медіаторів алергічних реакцій.

Ефективність препарату Ріалтріс у лікуванні АР було перевірено у двох подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях II фази та трьох дослідженнях III фази за участю пацієнтів із сезонним АР, розподілених на основну групу, що отримувала двічі на добу фіксовану комбінацію олопатадину й мометазону фуруату, та контрольну, що отримувала плацебо. У всіх п'яти дослідженнях статистично значуще поліпшувалися показники rTNSS (загальна оцінка тяжкості назальних симптомів) та iTNSS (миттєва оцінка загальних назальних симптомів) [27-31].

Вторинні кінцеві точки, що вимірювалися в кожному клінічному дослідженні, склалися з рефлексорної загальної оцінки очних симптомів (rTOSS), миттєвої загальної оцінки очних симптомів (iTOSS), опитувальника якості життя RQLQ(S) при ринокон'юнктивіті. У всіх п'яти клінічних дослідженнях фіксована комбінація також значно покращувала очні симптоми [27-31].

Комбінований препарат, що поєднує ІнаГП другого покоління олопатадин 600 мкг та ІнкС мометазону фуруат 25 мкг, є ефективним для лікування пацієнтів з інтермітивною й персистивною формами АР, забезпечуючи швидкий і тривалий контроль симптомів і сприяючи покращенню якості життя [27].

2. Швидкий початок дії та вплив на весь комплекс симптомів АР

Комбінація Ріалтріс має відмінності щодо початку та тривалості дії. ІнаГП ефективні при лікуванні

назальних симптомів, але мають слабкі сторони у своєму профілі ефективності, особливо при закладеності носа.

Дані досліджень III фази показують, що комбінований препарат починає діяти приблизно за 15 хвилин. Це, найімовірніше, пов'язано з тим, що початок дії олопатадину як ІнаГП настає через 15-30 хвилин [32].

Своєю чергою, ІнкС демонструють ефективність щодо всіх назальних симптомів АР у численних плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях [3, 8, 22, 29-31]. Окрім того, ІнкС позитивно впливають на очні симптоми при АР. Також було продемонстровано значне покращення сну та якості життя на тлі застосування фіксованої комбінації ІнкС та ІнаГП [33].

3. Високий профіль безпеки комбінації ІнкС та ІнаГП у формі назального спрею

Побічні реакції у зв'язку із застосуванням препарату Ріалтріс були описані на підставі об'єднаних даних з досліджень Segall і співавт., Gross і співавт., Hampel і співавт. Найпоширенішими побічними реакціями (частота $\geq 1\%$), що спостерігалися при застосуванні препарату Ріалтріс, були спотворення смаку, носові кровотечі та відчуття дискомфорту в носі [29-31].

Крім того, комбінація ІнкС та ІнаГП має перевагу в тому, що препарат діє місцево в слизовій оболонці носа, а отже, системні ефекти обмежені.

Використання фіксованої комбінації ІнкС та ІнаГП у формі назального спрею для лікування АР замість вільної комбінації декількох видів монотерапії має такі переваги:

- можливість використання в пацієнтів з помірно тяжким або тяжким АР;
- швидкий початок дії;
- ефективність щодо всього комплексу симптомів АР;
- високий профіль безпеки;
- простий спосіб введення;
- комбінований препарат збільшує прихильність до лікування та запобігає поліпрагмазії.

Фіксована комбінація ІнкС та ІнаГП Ріалтріс у формі назального спрею є ефективним засобом для лікування пацієнтів із сезонним і цілорічним АР, адже забезпечує швидкий і тривалий контроль симптомів, сприяє покращенню якості життя.

Засіб є безпечним і добре переноситься: частота виникнення побічних ефектів є порівнянною з плацебо або індивідуальною монотерапією, навіть у довгостроковій перспективі [29-31].

МОНТЕЛУКАСТ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І НОВІ МОЖЛИВОСТІ

Сьогодні алергічні хвороби входять до числа найпоширеніших хронічних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується близько 1 млрд людей, які страждають на хронічні неінфекційні захворювання органів дихання, з яких 300 млн хворих на бронхіальну астму (БА) та 400 млн хворих на алергічний риніт (АР). Очікується, що кількість людей, які страждають на ці хвороби, збільшуватиметься; це пов'язано з широким спектром екологічних ризиків, включаючи куріння тютюну, забруднення довкілля, алергени та подразники довкілля [1].

Монтелукаст (МТК) широко використовується при лікуванні БА й АР у дорослих і дітей. Щороку ми опановуємо нові знання, котрі допомагають нам успішно боротися з цими хворобами. І сьогодні можна з упевненістю сказати, що ми живемо в еру біологічної медицини, яка покликана індивідуалізувати лікування пацієнтів із різними алергічними хворобами, розширюючи можливості та потенціал МТК – потужного антагоніста цистеїніллейкотрієнового рецептора [1].

БІОСИНТЕЗ І МЕХАНІЗМ ДІЇ ЛЕЙКОТРИЄНІВ

Лейкотрієни (ЛТ), спочатку описані як речовини з повільною реакцією при анафілаксії, є прозапальними ліпідними медіаторами, отриманими з арахідонової кислоти [2, 3]. Ліпіди – основні компоненти клітинних мембран. Арахідонова кислота утворюється з мембрани під дією фосфоліпази А2. Існують два основні шляхи метаболізму арахідонової кислоти: цикло- та ліпооксигеназний. Перший шлях призводить до утворення простагландинів і тромбоксану А2, другий – до утворення ЛТ. Основним ферментом ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти є 5-ліпооксигеназа (5-ЛОГ), 12- і 15-ЛОГ відіграють меншу роль. Однак 12- і 15-гідропероксидоксигеназні кислоти, що утворюються в незначній кількості, відіграють важливу роль у запаленні.

ЛТ можуть бути розподілені на два класи залежно від їхньої хімічної структури та біологічної

активності: цистеїніллейкотрієни, а саме LTC4, LTD4 і LTE4, що містять різні амінокислотні залишки; LTB4 – дигідрокси кислота. ЛТ (LTC4, LTD4, LTE4) утворюються після дії алергену, прозапальних цитокінів або інших рецепторозалежних стимулів [3]. Коли ЛТ вивільняються з огрядних клітин, вони починають взаємодіяти зі специфічними цистеїніловими рецепторами (CysLT1), експресованими на клітинах імунної системи (моноцитах, макрофагах, еозинофілах, базофілах, нейтрофілах, Т- і В-лімфоцитах, огрядних клітинах) і таргетних клітинах структурних органів, як-от гладком'язові клітини дихальних шляхів, епітеліальні й ендотеліальні клітини, а також фібробласти, дендритні клітини.

Спорідненість ЛТ до цього рецептора варіює в ряді LTD4 > LTC4 > LTE4. LTC4, LTD4 та LTE4 становлять групу CysLT, які діють через пов'язані з G-білком рецептори клітинної поверхні, двома класичними рецепторами котрих є CysLTR1 і CysLTR2. LTC4 є агоністом CysLTR1, тоді як LTD4 зв'язує CysLTR1 і CysLTR2. LTE4 описаний як агоніст CysLTR3 (також відомого як рецептор GPR99) і пуринергічних рецепторів GPR17 і P2Y12. Наразі немає доступного селективного антагоніста CysLT2. Комерційні антагоністи ЛТ-рецепторів, як-от МТК, пранлукаст і зафірлукаст, вибірково діють на CysLT1, але не на CysLT2.

Взаємодія ЛТ з CysLT1-рецепторами тісно пов'язана з багатьма аспектами імунопатогенезу БА й АР, як-от хронічне запалення, бронхоконстрикція, бронхіальна гіперреактивність, гіперсекреція

слизу та ремоделювання дихальних шляхів, а також вазодилатація. ЛТ є потужним протизапальним медіатором. Він у 100 разів активніший за гістамін. Еозинофіли, базофіли й огрядні клітини є головним джерелом ЛТ; вони, а також епідермальні клітини здатні до перетворення LTA4 на LTB4, LTC4 [3]. Біосинтез і роль ЛТ представлено на рисунку.

CysLTR беруть участь у патофізіології різних респіраторних алергічних захворювань, включаючи БА, астму фізичного навантаження й аспіринову астму, АР, а також atopічний дерматит і алергічний кон'юнктивіт. Слід зазначити, що ЛТ спочатку були виявлені в лейкоцитах, але вони також присутні в мозку. Мало того, що фермент 5-ЛОГ широко представлений у різних ділянках мозку (наприклад, у корі, гіпокампі та мозочку), CysLT також продукуються ендотеліальними клітинами судин, нейронами та гліальними клітинами при експресії LTA4-активованими нейтрофілами [4]. CysLTR1 широко експресується в корі головного мозку, гіпокампі та нігрістріатумі, а також у цереброваскулярних ендотеліальних клітинах, астроцитах, мікроглії та деяких типах нейронів. З іншого боку, CysLTR2 експресується в корі головного мозку, гіпокампі, чорній субстанції, астроцитах, мікроглії

та нейронах [5-7]. Ці рецептори зазвичай слабо виражені, якщо вони не активуються патологічними стимулами [7]. Деякі дослідження показали, що дія гострого пошкодження на нейрони пов'язана з підвищеним рівнем CysLTR1 і CysLTR2, а також зі збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ).

Після активації CysLT рецептори запускають запальний каскад, активуючи прозапальні цитокіни. Цей каскад індукує нейрозапалення, порушення ГЕБ, посилює нейродегенерацію й інгібує нейрогенез, що в підсумку призводить до пошкодження нейронів [5, 8, 9].

ЗАСОСУВАННЯ МОНТЕЛУКАСТУ

Із розумінням значення ЛТ в етіології неінфекційних захворювань і з'ясуванням їхньої структури з 1979 року розпочався пошук нових сполук, здатних блокувати ЛТ, як нових методів у лікуванні насамперед астми. Упродовж понад 10 років компанія Merck Frosst розробляла дві дослідницькі програми на цю тему, одна з яких спрямована на пошук інгібітора ключового біосинтезуального ферменту – 5-ЛОГ, а інша – на селективний

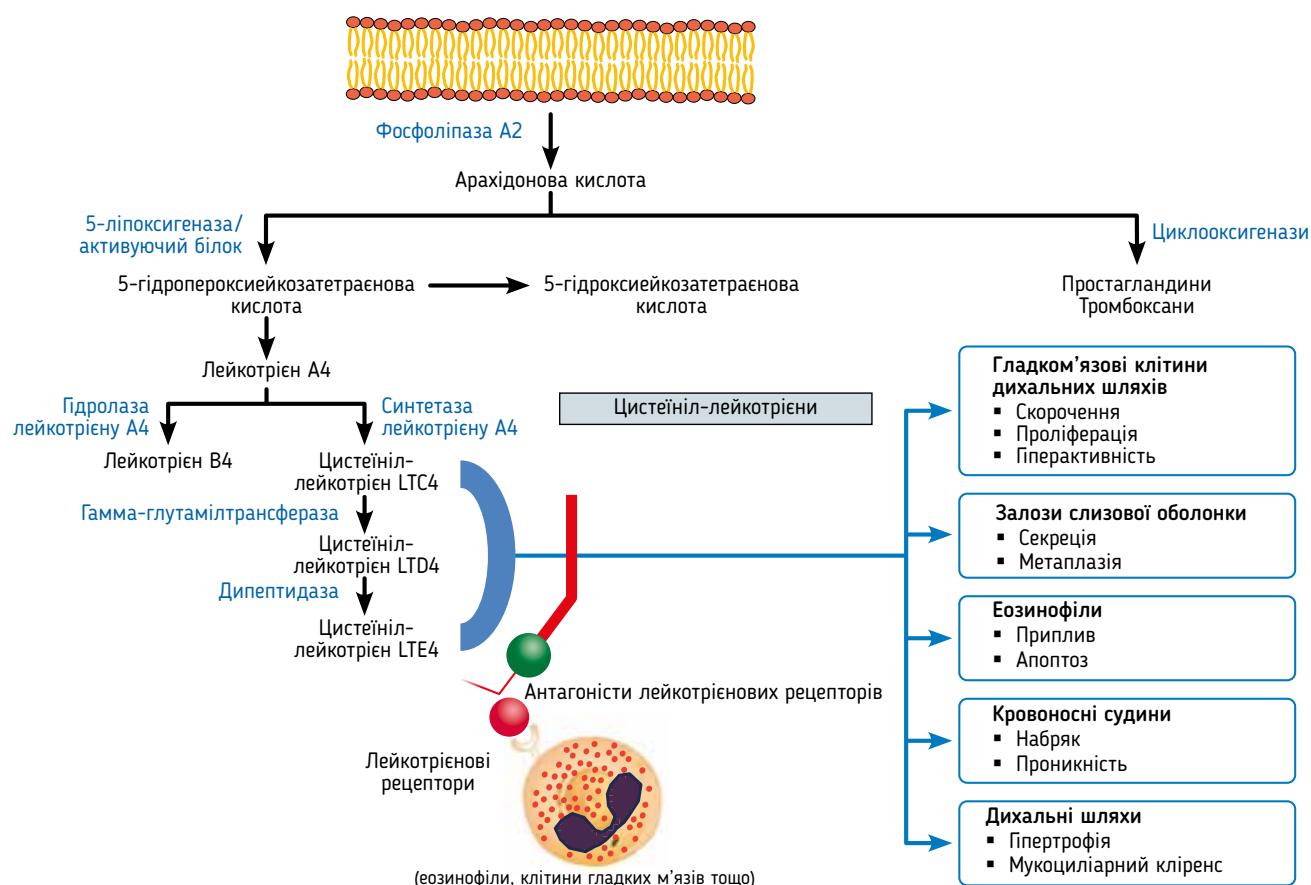


Рис. Біосинтез і роль лейкотрієнів (Yong Ju Lee, Chang-Keun Kim)

блокатор рецептора LTD4. Ці проєкти дали шість сполук, які були впроваджені в клінічні випробування за участю людей і врешті-решт сприяли вивільненню МТК. МТК був схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) 1998 року для лікування астми, а 2002 року – для лікування АР. МТК – один із найпопулярніших препаратів групи антагоністів ЛТ-рецепторів. Окрім відомої здатності блокувати CysLT1-рецептори та зменшувати алергічні реакції й запалення, МТК має додаткові вторинні механізми протизапальної дії, пов'язані з інгібуванням 5-ЛОГ, значним зменшенням вивільнення цитокінів Th2-клітин і зростанням T1-F фактора росту в легеневій тканині, що може зменшити ремоделювання дистальної паренхіми легень та розвиток фіброзу легень [10]. Сьогодні МТК лікує мільйони пацієнтів по всьому світу, а ринкові продажі оцінюються приблизно в 5 млрд доларів США на рік. МТК – 16-й препарат серед найчастіше призначуваних у світі 2020 року [11].

У вихідній нейтральній формі МТК погано розчиняється у воді (0,2-0,5 мкг/мл, 25 °C), при цьому загальна розчинність збільшується до 100-1000 мкг/мл за рахунок утворення натрієвої солі. МТК має найкращу фармакокінетику серед препаратів цього класу. На відміну від інших антагоністів ЛТ-рецепторів МТК має високу біодоступність (60-70%), високу здатність зв'язування з білками плазми (>99%) і практично не підлягає гендерному впливу на його фармакокінетичні властивості [12, 13].

МТК інтенсивно окисно метаболізується в печінці ферментною системою цитохрому P450 за участю монооксидази CYP2C8 (72%), CYP3A4 (16%) і CYP2C9 (12%); потім виводиться із жовчу [14, 15]. Концентрація в плазмі досягає піку через 2-4 години після прийому внутрішньо, і препарат швидко виводиться. Середній період напіввиведення з плазми становить від 2,7 до 5,5 години [16].

Терапевтичні дози МТК не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику преднізолону, терфенадину, дигоксину, варфарину та пероральних контрацептивів. Одночасне застосування фенотропалу знижує майже на 40% криву концентрації в плазмі МТК [17, 18]. У разі прийому МТК натрію разом з індукторами 3A4, як-от фенітоїн, фенотропал і рифампіцин, слід бути обережними, оскільки МТК процесується цитохромом P450 3A4 [19, 20].

На фармацевтичному ринку доступний МТК у декількох пероральних формах, як-от звичайні таблетки з негайним вивільненням і жувальні таблетки, що дає змогу використовувати їх за неможливості пацієнта забезпечити правильну техніку інгаляції – в дітей і людей похилого віку. Безперечною перевагою цих препаратів є можливість прийому 1 раз на добу, що впливає на прихильність

до лікування. Порівняно з іншими засобами для лікування БА з можливістю перорального застосування (глюкокортикоїди, теофілін тривалого вивільнення, β_2 -агоністи) МТК має найвдаліший профіль безпеки, що поєднує широке терапевтичне вікно з низькою токсичністю при застосуванні в рекомендованих дозах [21, 22].

МТК рекомендується для профілактики та тривалого лікування астми в дорослих і дітей віком 12 місяців і старше [23, 24], застосування в осіб віком 6 років і старше для профілактики астми, спричиненої фізичним навантаженням, бронхоспазму [25], зменшення симптомів сезонної алергії в пацієнтів віком понад 2 роки та симптомів постійного АР у хворих віком понад 6 місяців [26], контролю астми в дітей і підлітків [27]. МТК схвалено спеціальними регулювальними органами для профілактики та тривалого лікування астми [24], а також для запобігання бронхоконстрикції, спричиненої фізичними вправами, в різному віці, тому що немає різниці в метаболізмі між дорослими та дітьми [28]. Ба більше, як зазначають R.I. Farah і співавт., при використанні з цією метою МТК вважається корисним або окремо, або в поєднанні з іншими препаратами, дозволеними для підтримувального лікування БА [29]. Одночасне використання МТК й інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) може показати синергичний ефект для контролю астми або допомогти знизити необхідну дозу ІКС, зберігаючи при цьому клінічну стабільність [30]. МТК, ІКС або ІКС у поєднанні з β -агоністом тривалої дії застосовуються в осіб, у яких іще спостерігаються симптоми астми [31]. Наявні дані свідчать: використання МТК як ад'ювантної терапії було ефективнішим, аніж терапія ІКС і β -агоністом тривалої дії, при лікуванні дорослих пацієнтів із кашльовою астмою [32].

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МТК

МТК вважається безпечним препаратом. Він добре переноситься, підходить для тривалого застосування. Це препарат із низькою токсичністю та відносно незначними побічними ефектами [33].

Основними побічними ефектами МТК є зубний біль, утом, лихоманка, закладеність носа, біль у горлі, кашель, захриплість голосу, висипи на шкірі, перепади настрою, тремор, головний біль, біль у шлунку, печія, розлад шлунка, нудота, блювання. Однак є дослідження, котрі показують, що МТК може спричиняти деякі нейропсихіатричні побічні ефекти [34, 35], які можуть негативно впливати на якість життя пацієнтів. Є припущення, що нервово-психічні ефекти препарату розвиваються при його проникненні крізь ГЕБ і блокуванні ЛТ-рецепторів

Таблетоване лікування БА та АР шляхом блокування лейкотрієнових рецепторів дихальних шляхів¹

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



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

Склад: монтелукаст натрію (montelukast sodium); 1 таблетка містить монтелукасту натрію 4,16 мг у перерахуванні на монтелукаст 4 мг; 1 таблетка містить монтелукасту натрію 5,20 мг у перерахуванні на монтелукаст 5 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, заліза оксид червоний (Е 172), гідроксипропілцелюлоза, динатрію едетат, ароматизатор вишневий, аспартам (Е 951), тальк, магнію стеарат. 1 таблетка містить монтелукасту натрію 10,4 мг у перерахуванні на монтелукаст 10 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію 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, симпозіумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб.

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду, БА – бронхіальна астма, АР – алергічний риніт.

1. Інструкція для медичного застосування препарату.

2. Митна вартість 2-х упаковок

препарату МІЛУКАНТ №28 відповідає митній

вартості упаковки препарату МІЛУКАНТ №84

відповідного дозування.

P-MIL-36-022023

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



у головному мозку [36]. Загальні нервово-психічні ефекти МТК включають дратівливу поведінку, збудження, занепокоєння, нічні кошмари, депресію, тривогу, галюцинації, порушення сну, а також суїцидальні думки та спроби [37-40]. У дослідженні Yilmaz Bayer і співавт. зазначається, що найпоширенішими нейропсихіатричними знахідками, які розвинулися після лікування МТК, були дратівлива поведінка (13,2%), кошмари (7,4%). Іншими нейропсихіатричними проявами були розлади поведінки та настрою (5,9%), розлади сну (4,4%), галюцинації (4,4%) та занепокоєння (2,9%) [37]. В іншому аналогічному дослідженні за даними літератури після лікування МТК найчастіше спостерігали такі нервово-психічні ефекти, як дратівливість, агресивна поведінка та порушення сну [38]. У дітей переважно відзначаються безсоння, дратівливість, генералізована тривожність, агресія, галюцинації та гіперактивність [34, 41]. Причому найчастіші нервово-психічні ефекти, що спостерігаються при застосуванні МТК у дітей, схожі [42, 43].

Утім, результати дозорного дослідження FDA не продемонстрували підвищеного ризику нейропсихіатричних подій у разі лікування МТК порівняно з ІКС у пацієнтів віком від 6 років, а також у пацієнтів із психічними розладами в анамнезі [44]. Крім того, інші добре сплановані ретроспективні дослідження також не виявили цього зв'язку [41, 45, 46]. Ці результати свідчать про те, що підвищений ризик нейропсихіатричних подій, пов'язаний із застосуванням МТК, все ще є предметом дискусій і потребує подальшого вивчення [47].

При застосуванні МТК також описано випадки залучення імунної системи у вигляді еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом (синдром Черджа – Стросс). Окрім того, він може спричиняти реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію й еозинофілну інфільтрацію. Спостерігалися також гепатобілярні, панкреатичні й уропоектичні порушення. Деякі з цих випадків асоціюються з тяжким прогнозом (тобто неврологічним дефіцитом і фатальною гепатотоксичністю) [48]. Є дані про інтенсивну й іноді небезпечну для життя абстиненцію й після припинення прийому МТК, включаючи серйозні нейропсихіатричні побічні ефекти, зокрема тривогу, депресію, безсоння, суїцидальні думки та дії. Зареєстровано довгострокові психічні травми й неврологічні ускладнення, як-от когнітивні, сенсорні та рухові порушення, що також можуть виявлятися у вигляді емоційної нестабільності, значних порушень регуляції поведінки та судом у найтяжчих випадках [49, 50].

У зв'язку з побічними ефектами МТК і високою поширеністю астми в дітей FDA (2020) попередило, що застосування цього препарату треба негайно

припинити в разі виникнення побічних ефектів [51, 52], і заявило про необхідність додавання на етикетку упаковки МТК попередження про можливі побічні дії на психіку (суїцидальні думки). FDA рекомендує використовувати альтернативні препарати, обмежуючи МТК пацієнтами з неадекватною відповіддю або непереносимістю інших методів лікування [53-55].

За даними глобальної бази даних Всесвітньої організації охорони здоров'я з небажаних реакцій на ліки (ADR) Vigibase [56], до серпня 2021 року було подано 26 253 повідомлення, причому 22% зареєстрованих небажаних реакцій виникли в дітей віком від 2 до 11 років. Психіатричні розлади та розлади нервової системи є найчастішими поряд із гепатобілярними, панкреатичними й уропоектичними порушеннями, а також порушеннями регуляції імунної системи. Важливо підкреслити обмеження системи звітування щодо ADR. Оскільки звітність щодо ADR є добровільною, а пацієнти та лікарі повідомляють про них лише за підозри на кореляцію між препаратом і небажаними реакціями, очікується, що про небажані реакції, пов'язані з МТК, не повідомляється. З іншого боку, деякі нейропсихіатричні явища, що переживаються пацієнтами, корелюють не лише з МТК, а й з іншими фізіопатологічними, економічними та соціальними станами, як-от депресія й позбавлення сну [57]. З огляду на нещодавній систематичний пошук усіх досліджень, присвячених нейропсихіатричним явищам у користувачів МТК (проводився в PubMed, Кокранівській бібліотеці та Embase від часу початку випробування до 7 вересня 2022 року; дослідження на тваринах і тези конференцій були виключені), в якому було розглянуто 59 випробувань (21 дослідження фармаконагляду, 4 огляди зі 172 рандомізованих контрольованих досліджень, 20 обсерваційних досліджень), Chris Wai Hang Lo та співавт. дійшли висновку, що МТК не пов'язаний із подіями, асоційованими із суїцидом і депресією, в пацієнтів з астмою та що люди похилого віку можуть бути особливо сприйнятливими до тривоги й порушень сну [58].

Отже, на сьогодні рекомендується призначати МТК з урахуванням співвідношення користі та шкоди для пацієнтів з астмою, його використання не має бути кращим за інші альтернативи лікування пацієнтів з АР [57].

ПЕРЕПРОФІЛЬОВАНІ ЕФЕКТИ МОНТЕЛУКАСТУ

Перепрофілювання ліків – це стратегія виявлення для вже схвалених ліків нових застосувань, що виходять за межі початкового медичного показання. Ця стратегія має низку переваг порівняно

з розробленням абсолютно нового препарату для певного показання, зменшуючи час і витрати на доклінічні дослідження та визначення профілю безпеки, а також скорочуючи час затвердження [59].

Однак перепрофілювання МТК суперечить нервово-психічним побічним реакціям, що спричиняються препаратом. Хоча кількість зареєстрованих небажаних реакцій є значною, жодних основних механізмів не запропоновано. А зв'язку між метаболізмом і токсичністю досі не було виявлено; це вказує на те, що токсичність МТК, імовірно, опосередкована взаємодією з біологічними шляхами, а не хімічною реакцією з біомолекулами [60].

Механізми, за допомогою яких МТК захищає функцію нейронів головного мозку, різноманітні. Зокрема, встановлено, що препарат може проникати крізь ГЕБ і, зв'язуючись із центральним CysTL1R, інгібує передачу сигналів ЛТ, тим самим зменшуючи нейрозапалення та сприяючи реконструкції ГЕБ, надаючи захисну дію. Крім того, на мишачій моделі черепно-мозкової травми, спричиненої оклюзією середньої мозкової артерії, дослідники виявили, що МТК захищає функцію нейронів головного мозку, пригнічуючи експресію та вироблення речовин, які ушкоджують нейрони головного мозку, як-от матриксні металопротеїнази, цитокіни. Він також запобігає руйнуванню білків ендотеліальної сполуки головного мозку, тим самим захищаючи цереброваскулярну функцію [61].

Роль CysLT та їхніх рецепторів за різних захворювань центральної нервової системи, включаючи епілепсію та хворобу Альцгеймера, стає дедалі очевиднішою. Наприклад, J. Michael і співавт. спостерігали, що МТК покращує пам'ять, когнітивні функції, нейрозапалення й апоптоз із вираженішим терапевтичним ефектом у жінок [62]. Аналогічно R. Zhao та співавт. повідомили, що МТК знижує окислювальний стрес, обсяг інфаркту головного мозку, атрофію мозку та втрату нейронів, тим самим покращуючи поведінкову функцію [63]. На мишачій моделі деменції з тільцями Леві, заснованій на β -синуклеїні, терапія МТК продемонструвала зниження навантаження β -синуклеїном і відновлення пам'яті [64].

Нещодавні дослідження продемонстрували багатонадійне суб'єктивне поліпшення пам'яті й інших симптомів, пов'язаних із деменцією та хворобою Паркінсона, при застосуванні МТК [62, 65, 66]. Yuan Li та співавт. довели, що застосування МТК у реанімації було достовірно пов'язане зі зменшенням внутрішньолікарняного делірію (відносний ризик [BP] 0,705; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,497-0,999; $p=0,049$) та 90-денною смертністю (BP 0,564-0,9; $p=0,005$). Асоціація була значнішою в пацієнтів без інфаркту міокарда (BP 0,856; 95% ДІ 0,383-0,896;

$p=0,014$) і може бути посилена шляхом збільшення тривалості використання. Причинно-наслідковий аналіз показав, що зменшення делірію частково опосередковує зв'язок між МТК та 90-денною смертністю (BP 0,053; 95% ДІ 0,0142-0,0002; $p=0,020$) [47].

Низка досліджень показали, що протизапальні й антиоксидантні властивості МТК покращують дисфункцію та дефекти мозку, а також підвищують виживання нейронів в умовах окислення [67-69]. Однак механізми, за допомогою яких МТК захищає функцію нейронів головного мозку, все ще потребують подальшого вивчення.

Доклінічні спостереження дають змогу припустити, що протизапальні властивості цього класу препаратів благотворно впливають не лише за цереброваскулярних, але й за серцево-судинних патологічних процесів. Зокрема, МТК знижував індуковану холестеринемією ліпопротеїнів низької густини адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин, пригнічуючи експресію VCAM-1 та E-селектину, затримував прогресування атеросклерозу й гіперплазії інтими [70] шляхом інгібування експресії білка-хемо металопротеїнази [71], а також запобігав дилатації, розриву та розвитку аневризми аорти [72]. МТК зменшував площу гіпоксії міокарда [73], покращував функцію серця після кріоіндукованого пошкодження міокарда та послаблював пошкодження міокарда, спричинене ліпополісахаридом [74], можливо, завдяки його протизапальній і антиоксидантній діям. Ба більше, на моделі поперекового звуження аорти в мишей МТК покращував функціональні й морфологічні зміни серця [75]. M. Muluhie та співавт. у своїх дослідженнях переконливо продемонстрували здатність МТК протидіяти дезадаптивним станам, зумовленим інфарктом міокарда, тим самим підтримуючи скоротливість серця. Отримані результати свідчать про «перепрофілювання» МТК при інфаркті міокарда [76].

G. Sener і співавт. в аналізі експериментальних робіт показали протизапальний ефект МТК в експериментальних моделях ішемічного/реперфузійного ушкодження нирок, яєчників, головного та спинного мозку [77-80].

Дослідження, проведене за участю групи пацієнтів, уперше показало застосування антагоністів CysLTR-1 для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічний інсульт [81]. А нещодавнє ретроспективне спостереження виявило значний взаємозв'язок між застосуванням МТК і зменшенням частоти серйозних ішемічних серцево-судинних подій, як-от інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт, у пацієнтів з астмою [82]. В іншому дослідженні показано, що МТК може знижувати рівні біомаркерів запалення, пов'язаних із серцево-судинними хворобами, як-от С-реактивний

білок, і рівні ліпідів [83]. Також дослідження показали, що МТК може забезпечити нейропротекцію для полегшення розладів центральної системи, як-от хвороби Паркінсона й Альцгеймера, епілепсія [84]. J. Lai та співавт. у межах Національного опитування щодо здоров'я й харчування (National Health and Nutrition Examination Survey) за участю 44 828 пацієнтів підтверджують гіпотезу про те, що застосування антагоністів CysLT1R

(МТК/зафірлукаст) у дорослих може запобігти генералізованому запаленню [85].

Отже, це дослідження підкреслює потенціал МТК, що виходить за межі його традиційного використання при респіраторних захворюваннях і може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій лікування для пацієнтів із хворобами центральної нервової системи (нейродегенеративними хворобами, епілепсією та делірієм), серцево-судинної системи й нирок.

ВИСНОВКИ

1. МТК має велике значення для лікування пацієнтів з АР і БА та є найкращим серед антилейкотрієнових препаратів, оскільки позбавлений клінічно значущих лікарських взаємодій.
2. МТК схвалений для профілактики та тривалого лікування БА, а також для запобігання бронхоконстрикції, спричиненої фізичними вправами, в дорослих і дітей від 2 років. Він є додатковим ефективним лікуванням у пацієнтів із персистивною БА від легкого до середнього ступеня, котра погано контролюється іншими лікарськими засобами, а також сприяє полегшенню симптомів сезонного та постійного АР.
3. МТК варто призначати за показаннями згідно з інструкцією для застосування та в разі виникнення побічних ефектів негайно припинити прийом препарату.
4. Потенціал МТК виходить за межі його традиційного використання при респіраторних захворюваннях, що може сприяти розробленню нових стратегій лікування інших запальних станів, зокрема центральної нервової системи (нейродегенеративних захворювань, епілепсії, делірію), серцево-судинної системи та нирок.

Література

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (2019). 2020; 396: 1204-1222.
2. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J. Imm. Res.* 2014. ID 608930: 16. doi: 10.1155/2014/608930.
3. Iversen L., Kristensen P., Gron B., et al. Human epidermis transforms exogenous leukotriene A4 into peptide leukotrienes: possible role in transcellular metabolism. *Arch. Dermatol. Res.* 1994; 286 (5): 261-267.
4. Marschallinger J., Schäffner I., Klein B., et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat. Commun.* 2015. doi: 10.1038/ncomms9466.
5. Zhao C.Z., Zhao B., Zhang X.Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptor 2 is spatiotemporally involved in neuron injury, astrogliosis and microgliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2011; 189: 1-11.
6. Zhang Y., Zhang L., Ye Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptors CysLT1 and CysLT2 are upregulated in acute neuronal injury after focal cerebral ischemia in mice. *Acta Pharmacol. Sin.* 2006; 27: 1553-1560.
7. Wang Y., Yang Y., Zhang S., et al. Modulation of neuroinflammation by cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors: implications for cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging.* 2020; 87: 1-10.
8. Fang S.H., Wei E.Q., Zhou Y., et al. Increased expression of cysteinyl leukotriene receptor-1 in the brain mediates neuronal damage and astrogliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience.* 2006; 140: 969-979.
9. Michael J., Marschallinger J., Aigner L. The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer's disease. *Drug Discov. Today.* 2019; 24: 505-516.
10. Gobatto N.B., de Souza F.C., Fumagalli S.B., et al. Antileukotriene reverts the early effects of inflammatory response of distal parenchyma in experimental chronic allergic inflammations. *Biomed. Res. Int.* 2013: 523761. doi: 10.1155/2013/523761.
11. Open Prescribing. Montelukast (0303020G0). 2020. Available at: <https://openprescribing.net/chemical/0303020G0>.
12. Cheng H., Leff J.A., Amin R., et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm. Res.* 1996; 13: 445-448.
13. Merck Sharp & Dohme Corp. Full Prescribing Information: Singulair. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020829s073,020830s075,021409s051bl.
14. Challa B.R., Awen B.Z., Chandu B.R., et al. Method development and validation of montelukast in human plasma by HPLC coupled with ESI-MS/MS: application to a bioequivalence study. *Scientia Pharmaceutica.* 2010; 78 (3): 411-422. doi: 10.3797/scipharm.1002-07.
15. Honkalammi J., Niemi M., Neuvonen P.J., et al. Dose-dependent interaction between gemfibrozil and repaglinide in humans: strong inhibition of CYP2C8 with subtherapeutic gemfibrozil doses. *Drug Metabolism and Disposition.* 2011; 39 (10): 1977-1986. doi: 10.1124/dmd.111.040931.
16. Barbosa J.S., Almeida Paz F.A., Braga S.S. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations. *Drug Delivery.* 2016; 23 (9): 3257-3265. doi: 10.3109/10717544.2016.1170247.
17. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: a systematic review. *Pediatric Pulmonology.* 2018; 53 (12): 1670-1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
18. Hoffman B.C., Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4 as a biomarker of exposure, susceptibility, and risk in asthma: an update. *Immunology and Allergy Clinics.* 2018; 38 (4): 599-610. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.011.
19. Sripalakit P., Kongthong B., Saraphanchotiwitthaya A. A simple bioanalytical assay for determination of montelukast in human plasma: application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B.* 2008; 869 (1-2): 38-44. doi: 10.1016/j.jchromb.2008.05.017.
20. Filppula A.M., Laitila J., Neuvonen P.J., et al. Reevaluation of the microsomal metabolism of montelukast: major contribution by CYP2C8 at clinically relevant concentrations. *Drug Metabolism and Disposition.* 2011; 39 (5): 904-911. doi: 10.1124/dmd.110.037689.
21. Steinshamn S., Sandsund M., Sue-Chu M., et al. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2004; 126 (4): 1154-1160.
22. Failla M., Crimi N., Vancheri C. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7 (3): 25-31.
23. Rothwell P.M. Factors that can affect the external validity of randomized controlled trials. *PLoS Clin. Trials.* 2006; 1 (1). doi: 10.1371/journal.pctr.0010009.
24. Levonorgestrel I. Drugs and lactation database. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2019: 63-67. doi: 10.1300/J115v26n01_05.
25. Macchione A.F., Anunziata F., Haymal B.O., et al. Brief ethanol exposure and stress-related factors disorganize neonatal breathing plasticity during the brain growth spurt period in the rat. *Psychopharmacology.* 2018; 235 (4): 983-998. doi: 10.1007/s00213-017-4815-2.

26. Lemanske Jr R.F., Busse W.W. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125 (2): 95-102. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30202-8.
27. Mayoral K., Lizano-Barrantes C., Zamora V., et al. Montelukast in pediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2023; 32: 230124. doi: 10.1183/16000617.0124-2023.
28. Chiba M., Xu X., Nishime J.A., et al. Hepatic microsomal metabolism of montelukast, a potent leukotriene D4 receptor antagonist, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 199; 25: 1022-1031.
29. Farah R.I., Damkier P., Christiansen A., et al. Early discontinuation of montelukast treatment; a Danish Nationwide Utilization Study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018; 123 (1): 78-83. doi: 10.1111/bcpt.12986.
30. Lassila T., Hokkanen L., Aatsinki S.M., et al. Toxicity of carboxylic acid-containing drugs: the role of acyl migration and CoA conjugation investigated. *Chemical Research in Toxicology*. 2015; 28 (12): 2292-2303. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00315.
31. Schwimbeck F., Staffen W., Höhn C., et al. Cognitive effects of montelukast: a pharmaco EEG study. *Brain Sciences*. 2021; 11 (5): 547. doi: 10.3390/brainsci11050547.
32. Xu Q., Lu T., Song Z., et al. Efficacy and safety of montelukast adjuvant therapy in adults with cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018; 17: 986-997.
33. Araújo A.C., Tang X., Haeggström J.Z. Targeting cysteinyl-leukotrienes in abdominal aortic aneurysm. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* 2018; 139: 24-28.
34. Glockler-Lauf S.D., Finkelstein Y., Zhu J., et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *J. Pediatr.* 2019; 209: 176-182.
35. Jordan A., Toennesen L.L., Eklof J., et al. Psychiatric adverse effects of montelukast – a nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11: 2096-2103.
36. Park H.J. Scientific update of singlair-focused on neuropsychiatric disorder. *Obstr. Lung Dis.* 2021; 9: 59-63.
37. Yilmaz Bayer O., Turkas I., Karagol E., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J. Asthma*. 2022; 59: 580-589.
38. Benard B., Bastien V., Vinet B., et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700148. doi: 10.1183/13993003.00148-2017.
39. Aldea Perona A., García-Saiz M., Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Saf.* 2016; 39: 69-78.
40. Kovesi T. Neuropsychiatric side effects of montelukast. *J. Pediatr.* 2019; 212: 248.
41. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw.* 2022; 5: 2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643.
42. Al-Shamrani A., Alharbi S., Kobeisy S., et al. Adverse drug reactions (ADRs) of montelukast in children. *Children*. 2022; 9: 1783.
43. Altaş U., Altaş Z.M., Öz F., et al. Evaluation of neuropsychiatric effects of montelukast-levocetirizine combination therapy in children with asthma and allergic rhinitis. *Children*. 2023; 10 (8): 1301. doi: 10.3390/children10081301.
44. Sansing-Foster V.V. In neuropsychiatric adverse events and montelukast: observational safety analyse. FDA: Silver Spring. 2019. 37 p.
45. Ali M.M., O'Brien C.E., Cleves M.A., et al. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2015; 24: 435-445.
46. Schumock G.T., Stayner L.T., Valuck R.J., et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130: 368-375.
47. Li Y., Zhang M., Yang G. Promising effects of montelukast for critically ill asthma patients via a reduction in delirium. *Pharmaceuticals*. 2024; 17 (1): 125. doi: 10.3390/ph17010125.
48. Mohammed L.S.Y., Al-Alfai L.I.K. Montelukast: a review of articles on the experimental. *Annals of the College of Medicine*. 2023; 45 (2): 227-236. doi: 10.33899/mmed.2023.139539.1199.
49. Els I., Wells S. Neuropsychiatric event on withdrawal of montelukast. *J. of Paediatrics and Child Health*. 2022; 58: 721. doi: 10.1111/jpc.15937.
50. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500 (7464): 541-546. doi: 10.1038/nature12506.
51. Eriksson Y., Boström M., Sandelius Å., et al. The antiasthmatic drug, montelukast, modifies the neurogenic potential in the young healthy and irradiated brain. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (7): 775. doi: 10.1038/s41419-018-0783-7.
52. Tseng Y.T., Cox T.M., Grant G.D., et al. In vitro cytotoxicity of montelukast in HAPI and SH-SY5Y cells. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 326: 109134. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109134.
53. Clarridge K., Chin S., Ewuruke E., et al. Boxed warning for montelukast: The FDA perspective. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 2638-2641.
54. Calapai G., et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology*. 2014; 94: 60-70.
55. Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 385-393.
56. Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess – WHO Programme for International Drug Monitoring. 2021. Available at: <https://www.vigiaccess.org>.
57. U.S. Food and Drug Administration. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
58. Chris W.H. Lo, Pathadka S., Qin S.X., et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2023; 32: 230079. doi: 10.1183/16000617.0079-2023.
59. Pushpakom S., Iorio F., Evers P.A., et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 41-58.
60. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C. Leukotrienes vs. montelukast – activity, metabolism, and toxicity hints for repurposing. *Pharmaceuticals*. 2022; 15 (9): 1039. doi: 10.3390/ph15091039.
61. Zhou L., Sun X., Shi Y., et al. Cysteinyl leukotriene receptor type 1 antagonist montelukast protects against injury of blood-brain barrier. *Inflammopharmacology*. 2019; 27: 933-940.
62. Michael J., Zirknitzer J., Unger M.S., et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast attenuates neuroinflammation and affects cognition in transgenic 5xFAD mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2782. doi: 10.3390/ijms22052782.
63. Zhao R., Shi W.Z., Zhang Y.M., et al. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, attenuates chronic brain injury after focal cerebral ischaemia in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63: 550-557.
64. Marschallinger J., Altendorfer B., Rockenstein E., et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast reduces alpha-synuclein load and restores memory in an animal model of dementia with Lewy bodies. *Neurotherapeutics*. 2020; 17: 1061-1074. doi: 10.1007/s13311-020-00836.
65. Rozin S.I. Case series using montelukast in patients with memory loss and dementia. *The Open Neurology Journal*. 2017; 11: 7. doi: 10.2174/1874205X01711010007.
66. Ye P., Bi L., Qiu Y., et al. Neuroinflammation protective efficacy of montelukast in a mouse model of Parkinson's disease revealed by [18F]GSK1482160 PET quantification targeting P2X7R. *Research Article*. 2024. 30 p. doi: 10.21203/rs.3.rs-3913696/v1.
67. Li Z., Wang J., Ma Y. Montelukast attenuates interleukin IL-1β-induced oxidative stress and apoptosis in chondrocytes by inhibiting CYSLTR1 (Cysteinyl Leukotriene Receptor 1) and activating KLF2 (Krüppel Like Factor 2). *Bioengineered*. 2021; 12: 8476-8484.
68. Yates A.G., Kisilitsyna E., Martin A., et al. Montelukast reduces grey matter abnormalities and functional deficits in a mouse model of inflammation-induced encephalopathy of prematurity. *J. Neuroinflamm.* 2022; 19: 265.
69. Rostevanov I.S., Betesh-Aboy B., Nassar A., et al. Montelukast induces beneficial behavioral outcomes and reduces inflammation in male and female rats. *Front. Immunol.* 2022; 13: 981440.
70. Jawien J., Gajda M., Wołkow P., et al. The effect of montelukast on atherogenesis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59: 633-639.
71. Liu D., Ge S., Zhou G., et al. Montelukast inhibits matrix metalloproteinases expression in atherosclerotic rabbits. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2009; 23: 431-437.
72. Gennaro A.D., Araújo A.C., Busch A., et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonism prevents experimental abdominal aortic aneurysm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115: 1907-1912.
73. Nobili E., Salvado M.D., Folkersen L., et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS One*. 2012; 7: 1-9.
74. Khodir A., Ghoneim H., Rahim M., et al. Montelukast attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac injury in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016; 35 (4): 388-397.
75. Wu Y., Cui C., Bi F.-F., et al. Montelukast, cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, inhibits cardiac fibrosis by activating APJ. *Eur. J. Pharmacol.* 2022; 923: 174892.
76. Muluhie M., Castiglioni L., Rzemieniec J., et al. Montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug, prevents maladaptive remodelling and maintains cardiac functionality following myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2024; 14: 3371.
77. Sener G., Sehirli O., Velioglu-Ogünç A., et al. Montelukast protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol. Res.* 2006; 54: 65-67.
78. Yu G.-L., et al. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice. 2005; 73: 31-40.
79. Korkmaz K., Gedik H.S., Budak A.B., et al. Effect of montelukast on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Turk. Neurosurg.* 2015; 25: 757-765.
80. Gideroglu K., Yilmaz F., Aksoy F., et al. Montelukast protects axial pattern rat skin flaps against ischemia/reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2009; 157: 181-186.
81. Ingelsson E., Yin L., Bäck M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 702-707.
82. Hoxha M., Tedesco C.C., Quaglin S., et al. Montelukast use decreases cardiovascular events in asthmatics. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 611561.
83. Allayee H., Hartiala J., Lee W., et al. The effect of montelukast and low-dose theophylline on cardiovascular disease risk factors in asthmatics. *Chest*. 2007; 132: 868-874.
84. Abdelzahr W.Y., Mostafa-Hedab G., Bahaa H.A., et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast ameliorates L-NAME-induced pre-eclampsia in rats through suppressing the IL-6/Jak2/STAT3 signaling pathway. *Pharmaceuticals*. 2022; 15: 914.
85. Lai J., Furgeson S., Bjornstad P., et al. Leukotriene antagonist use is associated with lower systolic blood pressure in adults kidney. *International Reports* 2023; 8 (2): 373-375.

Олеся Михайлівна БЕШ, кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Олена Олександрівна СОРОКОПУД, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

ЗНОВУ КРОПИВ'ЯНКА: ЩО ПРИЗНАЧИТИ ЦЬОГО РАЗУ?

Однією з найчастіших причин звернення до алерголога є кропив'янка – хвороба шкіри, що клінічно проявляється її почервонінням і свербіжем, інколи набряком.

Близько 20% людей на планеті хоча б один раз у житті мали прояви кропив'янки, й у 2% населення діагностовано хронічну кропив'янку [2].

Ця хвороба знижує якість життя пацієнтів, негативно впливає на сон і працездатність.

Кропив'янку поділяють на гостру, симптоми якої тривають менш як 6 тижнів, і хронічну, що клінічно турбує пацієнта більш як 6 тижнів. Гостра кропив'янка часто пов'язана з інфекціями верхніх дихальних шляхів, використанням ліків (антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, сиропи), харчовою непереносимістю. Причинами хронічної кропив'янки є контактна алергія, сенсibilізація до побутових, пилових чи харчових алергенів, хвороби шлунково-кишкового тракту, автоімунні хвороби, хронічні інфекції (*Helicobacter pylori*, гепатити В і С, герпесвіруси, гельмінтози). У частини пацієнтів (25-30%), незважаючи на всі можливості сучасної діагностики, не вдається визначити провокувальний чинник.

Механізм розвитку кропив'янки пов'язаний з дегрануляцією дермальних тучних клітин і базофілів з подальшим вивільнення численних медіаторів запалення, включаючи гістамін, фактори зсідання крові (наприклад, фактор активації тромбоцитів – ФАТ), серотонін, інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин- α . Гістамін зв'язується з H_1 - та H_2 -рецепторами, які є в багатьох органах і системах [2]. Активація рецепторів H_1 на клітинах ендотелію та гладких м'язів призводить до збільшення проникності капілярів, активація ФАТ-рецепторів – до збільшення викиду гістаміну й підвищення чутливості тканин до нього, активація H_2 -рецепторів – до артеріолярної та венозної вазодилатації, що клінічно проявляється почервонінням, набряком і свербіжем шкіри. Цей процес може тривати декілька хвилин або навіть годин [3]. Активація тучних клітин і базофілів також стимулює виділення ФАТ, лейкотрієнів, простагландинів, тромбоксанів та інших прозапальних медіаторів.

ДІАГНОСТИКА КРОПИВ'ЯНКИ

Відповідно до європейських і міжнародних рекомендацій (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) гостра кропив'янка

не потребує додаткового обстеження пацієнта. Якщо симптоми виникають повторно впродовж 6 місяців, рекомендовано провести додаткове обстеження (загальний аналіз крові, печінкові та ниркові проби, рівні загального імуноглобуліну Е (IgE), С-реактивного білка (СРБ), гормонів щитоподібної залози, тест з ауто-сироваткою, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів). За допомогою цих базових обстежень ми можемо виключити певні хвороби, що клінічно проявляються кропив'янкою, а також визначити активність запального процесу. Як додатковий маркер еозинофільного запалення можна використовувати еозинофільно-катіонний білок (ЕКБ) [4, 5].

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КРОПИВ'ЯНКОЮ

Кінцевою метою терапії є досягнення тривалої ремісії симптомів і покращення якості життя пацієнтів. Уникнення провокувального чинника, лікування хронічних інфекційних і автоімунних захворювань сприяють зменшенню симптомів кропив'янки. Коли неможливо повністю забрати причину, рекомендовано поетапну терапію. Згідно з рекомендаціями Європейської й Американської асоціацій алергологів препаратами вибору для лікування пацієнтів із кропив'янкою є блокатори H_1 -рецепторів (першого та другого покоління). Препаратами першого вибору є блокатори H_1 -рецепторів другого покоління.

H_1 -антигістамінні препарати першого покоління є менш селективними, ніж засоби другого покоління, щодо взаємодії з іншими типами рецепторів (мускаринові, α -адренергічні, рецептори серотоніну) в головному мозку й інших органах і системах. Із цим пов'язана більшість побічних дій цієї підгрупи препаратів: парадоксальне збудження, дратівливість, галюцинації, запори, сухість у роті, затримка сечі, тахікардія. Крім того, H_1 -антигістамінні препарати першого

покоління можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і діяти на H_1 -рецептори в центральній нервовій системі, спричиняючи сонливість, седацію, втому та головний біль. H_1 -антигістамінні препарати першого покоління (дифенгідрамін, докsepін, доксиламін і піриламін) часто використовують для профілактики та полегшення безсоння [6]. У медичних закладах ці препарати призначають у поєднанні з іншими ліками для свідомої седації та знеболення. Вони також застосовуються для лікування серотонінового синдрому, тривоги, гострого збудження, акатизії та мігрені [2]. Міжнародні нормативні документи не рекомендують використовувати ці препарати в рутинній практиці, однак у пацієнтів із вираженими клінічними симптомами, порушенням сну, підвищеною збудливістю та неефективністю інших груп препаратів можливий прийом нетривалими курсами.

Хоча гістамін відіграє важливу роль у патогенезі хронічної кропив'янки, це не єдиний медіатор запалення, котрий зумовлює симптоми. З огляду на це не дивно, що близько 61% пацієнтів із хронічною кропив'янкою є резистентними до лікування антигістамінними препаратами в стандартній дозі, тому для них рекомендовано збільшувати дозування навіть до 4 разів. Це може підвищити рівень успіху терапії приблизно до 45-55% [1]. Отже, частина пацієнтів потребує додаткового лікування. Рекомендації EAACI/GA²LEN/EDF/WAO наполягають на введенні до схеми лікування таких пацієнтів глюкокортикоїдів короткими курсами, омалізумабу чи антилейкотрієнових препаратів [10].

Додавання глюкокортикоїдів є дискусійним. Більшість досліджень показують швидкий ефект від комбінації H_1 -блокаторів і системних глюкокортикоїдів порівняно з монотерапією H_1 -блокаторами. Однак відомо, що глюкокортикоїди зменшують кількість тучних клітин, але не гальмують їх дегрануляцію. Після скасування системних глюкокортикоїдів почервоніння та свербіж шкіри можуть навіть посилитися [7]. Зважаючи на побічні дії (підвищення артеріального тиску, відчуття жару та неспокою, загострення гастриту чи пептичної виразки, зниження імунітету тощо), цю групу препаратів доцільно використовувати лише за тяжких поширених форм кропив'янки з ознаками ангіоневротичного набряку.

Омалізумаб – рекомбінантне антитіло до IgE, що широко використовується в лікуванні хронічної кропив'янки. Препарат знижує рівень вільного IgE й експресію високоафінних рецепторів IgE, FcεRI на тучних клітинах і базофілах [10]. Тобто омалізумаб застосовується тільки в пацієнтів з IgE-залежними реакціями. Доза препарату вираховується залежно від вихідного рівня загального IgE (від 150 до 600 мг) щодня 4 тижні.

Як додаткову терапію в деяких випадках (найчастіше за непереносимості препаратів першої лінії, в пацієнтів із холодовою й аутоімунною кропив'янкою) можливо використовувати антилейкотрієнові препарати [9], наприклад монтелукаст, переважно в пацієнтів із кропив'янкою, які також мають алергічний риніт чи бронхіальну астму. У монотерапії кропив'янки монтелукаст є малоефективним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняння ефективності рупатадину, біластину та фексофенадину в лікуванні пацієнтів із кропив'янкою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти із симптомами загострення хронічної кропив'янки (почервоніння, свербіж і набряк шкіри). Усім пацієнтам проведено додаткове лабораторне (загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, печінкові та ниркові проби, визначення рівнів загального IgE, ЕКБ, СРБ, гормонів щитоподібної залози) й інструментальне обстеження (УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози). Для з'ясування ефективності антигістамінних препаратів використовувати тест оцінювання активності кропив'янки (UAS7) і повторне визначення СРБ та ЕКБ.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Впродовж 8 місяців дослідження в клініку на консультацію до алерголога звернулися 76 пацієнтів із симптомами гострої та хронічної кропив'янки. У дослідження увійшли 32 пацієнти з хронічною кропив'янкою віком від 18 до 58 років, які дали згоду на обробку персональних і медичних даних, виконали лабораторні й інструментальні обстеження. На першому візиті проводили УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози, забір крові для лабораторного обстеження (загальний IgE, гормони щитоподібної залози, печінкові та ниркові проби, загальний аналіз крові). Рівні СРБ й ЕКБ визначали на першому та другому візитах. Додатково після ретельного збору анамнезу й огляду пацієнтам було визначено рівень діаміноксидози, виконано ПЛР-тест на парвовірус. Згідно з протоколом лікування препаратами вибору для початку терапії були блокатори H_1 -рецепторів у стандартних дозах (рупатадин 10 мг, біластин 20 мг, фексофенадин 180 мг). Перше оцінювання ефективності терапії та корекція схеми лікування проводилися на 7-й день. Для цього використовували тест UAS7. Щовечора впродовж 7 днів пацієнти оцінювали кількість висипань

та інтенсивність свербіжів шкіри в балах від 0 до 3 (де 0 – симптоми відсутні, 3 – дуже сильні). Щоденна оцінка UAS7 коливалася від 0 до 6, а також підсумовувалися бали через 7 днів (від 0 до 42). Відповідно до запропонованої класифікації бал UAS7 від 7 до 15 вказує на легку активність хвороби, від 16 до 27 – на помірну, від 28 до 42 – на тяжку. Також оцінювали зміну показників СРБ й ЕКБ.

Пацієнтів було розподілено на три групи залежно від препарату, що вони приймали. У першу групу увійшли 11 пацієнтів, які отримували рупатадин 10 мг 1 раз на добу, до другої групи були включені пацієнти, які приймали біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу, а третя група пацієнтів отримувала фексофенадин у дозі 180 мг на добу.

Зважаючи на результати тесту UAS7, ми порівняли ефективність блокаторів H₁-рецепторів на 1-й, 3-й і 7-й дні лікування. Позитивна динаміка спостерігалася в трьох групах пацієнтів щодо зменшення кількості висипань та інтенсивності свербіння шкіри.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що рупатадин, навіть у добовій дозі 10 мг, має хороший вплив на зменшення кількості й інтенсивності висипань на шкірі, а також свербіжів. Такий його ефект, можливо, пов'язаний із подвійною дією – антигістамінною й анти-ФАТ, що зменшує проникність судин і, відповідно, набряк. Фексофенадин мав кращий вплив на зменшення симптомів свербіжів

шкіри. На рисунках 1 і 2 показано динаміку симптомів кропив'янки відповідно до результатів тесту UAS7.

Активність алергічного запалення також можна контролювати за допомогою лабораторних показників, як-от СРБ та ЕКБ. Останній виділяється внаслідок дегрануляції еозинофілів і тому є маркером активації цих клітин [11]. СРБ – неспецифічний маркер запалення, що може підвищуватися при багатьох хворобах. У разі кропив'янки, коли ми спостерігаємо ураження шкіри, цей показник також підвищується.

Ми порівнювали зміни рівнів СРБ та ЕКБ у плазмі пацієнтів на тлі прийому різних препаратів із групи блокаторів H₁-рецепторів. Не було виявлено істотної різниці між групами пацієнтів, які приймали рупатадин, біластин і фексофенадин, у показниках СРБ та ЕКБ. Однак у всіх групах відзначалася позитивна динаміка щодо зменшення рівнів цих маркерів запалення (рис. 3).

Найчастіше причиною ураження шкіри була алергічна реакція на побутові чи пилкові алергени – 18 пацієнтів (56,3%). Це молоді люди віком від 18 до 32 років. Цій групі рекомендовано шкірне тестування для визначення алергену-винуватця й обрання подальшої тактики лікування. У 3 пацієнтів виявлено підвищення рівня печінкових проб (γ-глутамілтранспептидази й загального білірубину) та рекомендовано консультацію гастроентеролога. В 1 пацієнта під час УЗД щитоподібної залози виявлено новоутворення, а також підвищення рівнів Т3, Т4 й антитіл

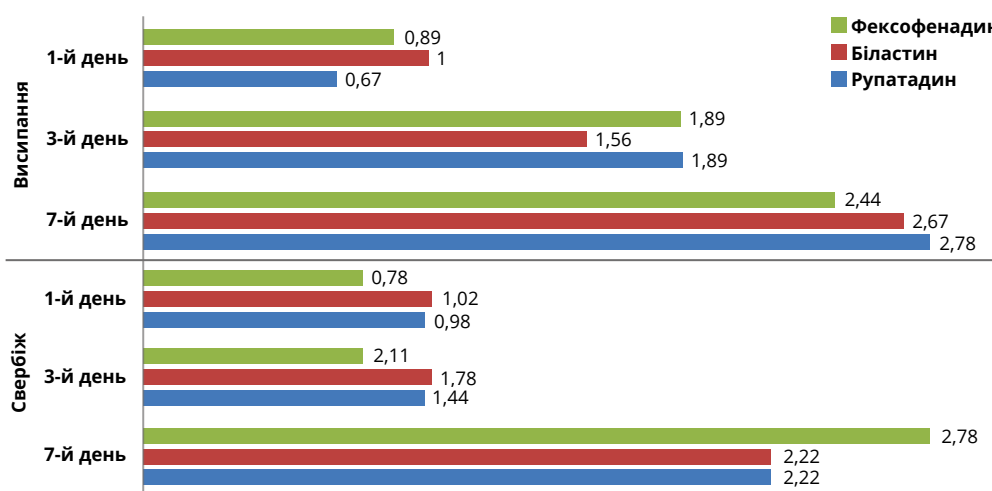


Рис. 1. Зміни інтенсивності свербіжів шкіри та висипань

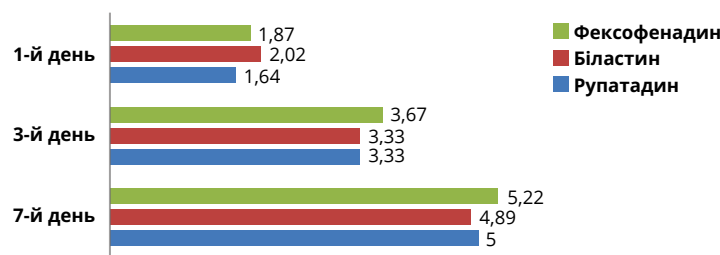


Рис. 2. Зміни загального показника UAS7

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг



- ✓ Подвійний ефект (анти- H_1 + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

В АПТЕКАХ
З ТРАВНЯ



1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiaci.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27759758. 2. Maiti 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. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.Л. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donado E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 5. 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. 6. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:S622-627. 7. Bender BG et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:770-776. 8. Voorman 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):289-297. 9. Barbanjo 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

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтесь з повною зареєстрованою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.Л. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). Даний матеріал є власністю ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» та використовується виключно співробітниками ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА»

ZENTIVA

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

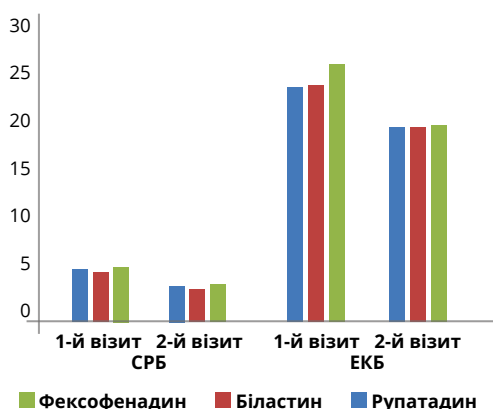


Рис. 3. Динаміка показників СРБ та ЕКБ

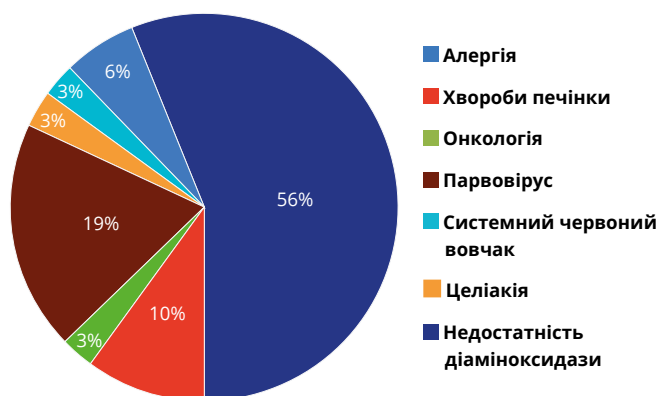


Рис. 4. Чинники загострення кропив'янки

до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. У 6 пацієнтів отримано позитивний ПЛР-тест на парвовірус. Однак у цієї групи хворих вірус був чинником загострення, для визначення причини основного захворювання рекомендовано дообстеження. Також були пацієнти з підозрою на системний червоний вовчак, целиакію та недостатність діаміноксидази, що можуть бути причинами загострення кропив'янки (рис. 4).

Чотири пацієнти з позитивним тестом на парвовірус приймали рупатадин, щоби зменшити свербіж і почервоніння шкіри. Хворі відзначали швидке зменшення симптомів. Це, мабуть, пов'язано зі зменшенням активності ФАТ, що має прозапальний ефект.

ВИСНОВКИ

Хронічна кропив'янка є складною та поширеною проблемою, що знижує якість життя пацієнтів. Препаратами першої лінії лікування є блокатори H_1 -рецепторів другого покоління, оскільки вони мають високу специфічність до рецепторів і менше побічних дій. Рупатадин (10 мг на добу), біластин (20 мг на добу) та фексофенадин (180 мг на добу) показали свою ефективність у зменшенні симптомів кропив'янки. Проте навіть у нашій невеликій групі відповідно до результатів тесту UAS7 потребу в збільшенні дози препарату або заміні блокатора H_1 -рецепторів через недостатню клінічну ефективність мали 5 пацієнтів.

Література

- Kaplan A., Lebowitz M., Giménez-Arnau A.M., Hide M., Armstrong A.W., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023; 78: 389-401.
- Salman A., Porras N.M., Giménez-Arnau A.M. Acute and chronic urticaria diagnosis and management taking into account their differences. *Allergy*. 2023; 10: 130-147.
- Ansotegui I.J., Bernstein J.A., Canonica G.W., et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management with fexofenadine hydrochloride. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2022; 18 (1): 41.
- Sánchez J., Sánchez A., Munera M. Presence of IgE autoantibodies against eosinophil peroxidase and eosinophil cationic protein in severe chronic spontaneous urticaria and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021; 13 (5): 746-761.
- Karstarli Bakay O.S., Demir B., Cicek D., et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE and C-reactive protein are linked to distinct microRNAs and interleukin-31. *Clin. Transl. Allergy*. 2023; 13 (8): e12290.
- Navarro-Triviño F.J. Pruritus in dermatology: part 2 – diseases and their treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114 (7): 613-626.
- Javaud N., Soria A., Maignan M., et al. Glucocorticoids for acute urticaria: study protocol for a double-blind non-inferiority randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2019; 9 (8): e027431.
- de Silva N.L., Damayanthi H., Rajapakse A.C., Rodrigo C., Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10 (1): 24.
- Akeray S., Alruhaimi D.K. The addition of montelukast for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16137.
- Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar; 77 (3): 734-766.
- Terhorst-Molawi D., Fox L., Siebenhaar F., Metz M., Maurer M. Stepping down treatment in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we don't know. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2023; 24 (3): 397-404.



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»

РОЛЬ ТРЕНУВАННЯ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В ПРОФІЛАКТИЦІ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

На початку липня в м. Порту (Португалія) відбувся 2-й конгрес Міжнародного товариства дитячих респіраторних захворювань INSPiRED-2024. Програма заходу включала різноманітні тематичні наукові сесії, які охопили основні проблеми цієї медичної галузі на сьогодні. У конгресі брала участь і делегація з України. Під час заходу яскраво пролунала думка, що протягом останнього часу (приблизно від початку постковідної епохи) віруси, які циркулюють у людській популяції, докорінно змінилися, причому і кількісно, і якісно.

ВПЛИВ ПРОТИПАНДЕМІЧНИХ ОБМЕЖУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНУ СИТУАЦІЮ

З метою мінімізації захворюваності та смертності від коронавірусної хвороби (COVID-19) було запроваджено суворі обмежувальні заходи, зокрема закриття кордонів, перехід на навчання онлайн, організація роботи в дистанційному форматі, заборона масових зібрань. Окрім того, обов'язковими були носіння масок у громадських місцях і застосування дезінфекційних агентів, велася активна пропаганда частого й ретельного миття рук. Ці заходи сприяли помітному зниженню циркуляції різноманітних патогенів, особливо респіраторних вірусів. Хоча обмежувальні заходи й сповільнили пандемію, давши змогу сформулювати дієві протоколи лікування, вони мали не лише додатковий позитивний ефект – ненавмисне зниження частоти загальних респіраторних інфекцій у період поширення

COVID-19, а й несприятливий вплив у вигляді так званого імунного боргу, тобто ослаблення або низького колективного імунітету до COVID-19, грипу та респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ), що може спровокувати їх тридемію (Leung C., Lam T., 2022). Зокрема, в грудні 2023 р. Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила про майже 10 тис. смертей від COVID-19, переважно в Європі та США. Також спостерігалось збільшення кількості госпіталізацій на 42%, у тому числі госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії на 62%, порівняно з листопадом того самого року. Діти переважно хворіли на інфекції, спричинені РСВ, який може провокувати бронхіоліт. Це призвело до різкого зростання кількості госпіталізацій немовлят віком до року. Загалом у наш час спостерігається різке зростання ролі РСВ у дітей у виникненні бронхіолітів – із 39 до 45%, візінгу – з 2 до 19%, бронхіальної астми – з 1,4 до 10%. Відзначається зростання захворюваності на РСВ-інфекції у вікових групах 2-4 роки та 5-18 років.

ПРОБЛЕМА ЗАХВОРЮВАНOSTI ДІТЕЙ НА ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІ РСВ

До пандемії, зумовленої SARS-CoV-2, щорічні епідемії РСВ-інфекцій здебільшого відбувалися за послідовними часовими закономірностями з року в рік у кожній країні. Починаючи з березня 2020 р. сезонна активність РСВ знизилася до дуже низького рівня внаслідок нефармацевтичних утручань (локдаун, закриття кордонів, соціальне дистанціювання, носіння масок тощо). Після пом'якшення цих заходів активність РСВ була неоднорідною в різних країнах: деякі повідомили про швидке повернення РСВ, а інші зазнали відстрочених епідемій. Характеристики цих відновлених епідемій були несподіваними та включали позасезонність, велику кількість випадків і численні спалахи всередині країни (Thindwa D. et al., 2024).

РСВ є сезонним патогеном, відповідальним за найвищий відсоток вірусних бронхіолітів у дітей. Наразі вакцини від РСВ немає, а терапевтичні методи зменшення тяжкості РСВ-бронхіоліту обмежені. У зв'язку з цим розроблення ефективних терапевтичних стратегій для захисту немовлят від тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом періоду високого ризику залишається надзвичайно важливою незадоволеною потребою в педіатрії. Цю проблему ускладнює низка чинників, які взаємодіють між собою, зокрема широкий спектр залучених патогенів, недостатнє охоплення їх наявними вакцинами, обмеження здатності дитячої імунної системи ефективно реагувати на звичайні вакцини, спрямовані на Т- або В-клітинну пам'ять. Іще більше ускладнює проблему те, що вроджений імунітет, залежний від розвитку інтерферонів (ІФН), протягом цього періоду також визнається важливим чинником ризику тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів, оскільки найтяжчі прояви таких захворювань у немовлят пов'язані з гіперекспресією ІФН-відповіді в дихальних шляхах.

Ця сприйнятливість до респіраторних інфекцій у ранньому віці має й безпосередні, й опосередковані наслідки: епізодичні тяжкі інфекції нижніх дихальних шляхів у немовлят здатні підвищувати ризик подальшого розвитку бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

ТРЕНУВАННЯ ІМУНІТЕТУ – ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Нова концепція тренування імунітету (ТІ) відкриває потенційний шлях до розв'язання цієї проблеми. ТІ передбачає стимуляцію довготривалої розширеної функції вродженого імунітету після контрольованого впливу мікробних стимулів, що проявляється в підвищеній стійкості до патогенів, не пов'язаних

з початковим стимулом. Періоди новонародженості та дитинства являють собою фази життя, під час яких імунна система особливо чутлива до впливу ТІ.

Тренування вродженого імунітету та толерантності передбачає здатність клітин уродженого імунітету виявляти неспецифічні адаптивні характеристики після перенесення певних інфекцій. Це схоже на формування імунологічної пам'яті та включає епігенетичні й генні програмні зміни, які сприяють «переналаштуванню» імунної системи (Netea M.G. et al., 2020; Antunes K.H. et al., 2022). ТІ різко відрізняється від вакцинації, що розроблена для створення специфічного імунологічного захисту від певного збудника (Covián C. et al., 2021).

Для ТІ застосовується стандартизований ліофілізат ОМ-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (7 мг – для дорослих, 3,5 мг – для дітей), представлений в Україні препаратом Бронхо-Ваксом (Om Pharma, Швейцарія), є оригінальним препаратом ОМ-85. Декілька клінічних досліджень ОМ-85 повідомляли про захист від ранніх інфекцій нижніх дихальних шляхів, що стало поштовхом до проведення нових рандомізованих контрольованих досліджень за підтримки Національних інститутів здоров'я США й Австралійської національної ради охорони здоров'я та медичних досліджень.

ДОКЛІНІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОМ-85

Дані, отримані на експериментальних моделях тварин, свідчать про те, що лікування ОМ-85 може діяти через вплив на імунорегуляторні популяції мієлоїдних/лімфоїдних клітин, які калібрують уроджену імунну відповідь на мікробні подразники. N.M. Troy та співавт. (2022) продемонстрували, що в немовлят, які отримували ОМ-85, відзначався довший період часу до першого епізоду тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів порівняно з плацебо. Крім того, спостерігалися зниження сукупної частоти таких інфекцій і менша кількість днів симптоматичних інфекцій.

Доклінічні дані демонструють протівірусні властивості ОМ-85 стосовно РСВ, вірусу грипу H1N1 і коронавірусів (Roth M. et al., 2017; Pasquali C. et al., 2014; Bessler W.G. et al., 2010; Antunes K.H. et al., 2022; Fang L. et al., 2021; Pivniouk V. et al., 2021; Salzmann M. et al., 2021). За даними досліджень *in vitro*, ОМ-85 стимулює вироблення ІФН 1-го типу, тобто ІФН-α та -β (Parola C. et al., 2013; Dang A.T. et al., 2017). Провідними функціями основних протівірусних ІФН

САМЕ ЗАРАЗ, ЯК НІКОЛИ РАНІШЕ, ЧАС ПІДГОТУВАТИ СВОЮ ІМУННУ СИСТЕМУ



БРОНХО-ВАКСОМ Діти
капсули по 3,5 мг



БРОНХО-ВАКСОМ Дорослі
капсули по 7 мг



НАДІЙНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З НАЙВИЩИМИ ДОКАЗАМИ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ:

- дванадцять рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень:¹
 - 10 досліджень у дітей
 - 2 дослідження у дорослих
- три Кохранівських дослідження із «А-якістю» доказів

1. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих. Режим доступу <https://shdm.school/epos2020/chronic-rhinosinusitis-adult/index.html>

Інформація про лікарський засіб Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти для фахівців охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення МОЗ України Бронхо-Ваксом Дорослі UA/18521/01/01, Бронхо-Ваксом Діти UA/18520/01/01. Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R07A X. **Склад:** 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 7 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить стандартизований ліофілізат OM-85, що містить ліофілізат бактеріальних лізатів 3,5 мг: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *sanguinis*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. **Показання.** Попередження рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та підлітки віком від 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Дорослі приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років. Курс превентивного лікування: 1 капсулу Бронхо-Ваксом Діти приймати натще щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць 3 місяці поспіль. Превентивне лікування можна розпочинати під час гострої фази інфекцій дихальних шляхів у поєднанні з іншими методами лікування. **Примітка.** Якщо дитині важко проковтнути капсулу, то її можна відкрити та висипати її вміст у достатню кількість води, фруктового соку або молока/суміші. Вміст капсули розчиняється при обережному перемішуванні. Пацієнтам рекомендується випити весь отриманий розчин протягом кількох хвилин після приготування, безпосередньо перед прийомом розчин необхідно добре перемішати. Діти віком до 6 місяців. Дані клінічних випробувань щодо застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців обмежені.* Застосування препарату Бронхо-Ваксом Діти дітям віком до 6 місяців як запобіжний захід не рекомендується. **Упаковка.** По 10 капсул у бістері; по 1 або 3 бістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** * За рецептом. **Виробник/заявник.** OM Фарма СА / OM Pharma SA, 22 rue du Буа-дю-Лан, 1217 Мейрен, Швейцарія. За додатковою інформацією звертайтесь до Представництва «Дельта Медікал Промоушнз АГ» вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41. DMUA. BronVax.22.11.01.

ТАБЛИЦЯ. Результати застосування ОМ-85 у різних популяціях пацієнтів

Автори	Популяція дослідження	Режим лікування	Тривалість дослідження	Ключові результати
Heintz et al., 1989	284 дорослі пацієнти з хронічним синуситом віком ≥16 років	7 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	6 місяців	↓ оцінки тяжкості симптомів, ↓ реінфекцій на приблизно 50%
Li et al., 2004	90 дорослих пацієнтів із хронічним бронхітом і ХОЗЛ віком 55-82 роки	7 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	1 рік	↓ тяжкості та тривалості загострень, ↓ вживання антибіотиків
Zeng et al., 2019	150 осіб похилого віку зі стабільним перебігом ХОЗЛ	Порівняння стандартної терапії та стандартної терапії з додаванням ОМ-85	1 рік	↓ частоти загострень, ↑ частки пацієнтів без загострень (порівняно з групою контролю), ↓ оцінки тяжкості симптомів
Razi et al., 2010	75 дітей з рецидивним візінгом віком 1-6 років	3,5 мг або плацебо 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців	1 рік	↓ частоти та тривалості нападів візінгу
Lu et al., 2015	60 дітей з астмою віком 5-15 років	3,5 або 7 мг 1 раз на добу 10 днів на місяць протягом 3 послідовних місяців (курс повторювали двічі протягом 9 місяців) у поєднанні з інгаляційними кортикостероїдами порівняно з монотерапією інгаляційними кортикостероїдами	1 рік	↓ частоти нападів астми, ↓ частоти респіраторних інфекцій, ↓ тривалості кашлю та візінгу, ↓ застосування антибіотиків

(1-го та 3-го типів) є стимуляція протівірусного захисту в інфікованих і сусідніх клітинах для обмеження інфекції, модуляція вроджених імунних реакцій при регулюванні надмірного запалення й активація адаптивної імунної системи для полегшення антигеноспецифічних Т- і В-клітинних відповідей (Ivashkiv L.B. et al., 2014).

Окрім того, ОМ-85 посилює рух війок епітелію дихальних шляхів, щоб покращити очищення від слизу та мікроорганізмів. Обробка клітин бронхіального епітелію пацієнтів з вірусними інфекціями й астмою чи ХОЗЛ ОМ-85 забезпечувала зменшення вірус-індукованої загибелі клітин і реплікації вірусу, а також посилення секреції протимікробних пептидів і власної протівірусної активності. ОМ-85 також сприяв збереженню цілісності епітеліального бар'єра (Triantafyllou V. et al., 2019; Roth M. et al., 2017; Pivniouk V. et al., 2022).

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю осіб віком від 1 до 82 років імунна відповідь після 3 місяців застосування ОМ-85 спостерігалася протягом близько 9 місяців. Узагальнені результати цих досліджень представлено в таблиці (Heintz B. et al., 1989; Li J. et al., 2004; Zeng D. et al., 2019; Razi C.H. et al., 2010; Lu Y. et al., 2015).

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ОМ-85

Після профілактичного лікування ОМ-85 підвищується вміст протимікробних антитіл, а також рівень тренуваних ефекторних клітин уродженого імунітету, включаючи дендритні клітини, макрофаги, Т-регуляторні та НК-клітини. Посилена попередня активація й дозрівання ефекторних клітин уродженого імунітету

забезпечує сильну протівірусну активність навіть до інфікування патогенами (Dang A.T. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Pasquali C. et al., 2014; Wybran J. et al., 1990; Lu Y. et al., 2015).

ОМ-85 формує широку та повну, адаптовану до патогенів імунну відповідь. Отриманий стан готовності забезпечує ранній захист, адаптований проти респіраторних інфекцій, і швидку імунологічну відповідь незалежно від етіології збудника (Dang A.T. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Pasquali C. et al., 2014; Wybran J. et al., 1990; Zhong H. et al., 2017; Huber M. et al., 2005). Це відрізняє ОМ-85 від вакцин, які виробляють дуже специфічну та цілеспрямовану імунну відповідь (Covián C. et al., 2021).

ОМ-85 контролює імунітет хазяїна на рівні транскрипції (мРНК), запобігаючи респіраторним інфекціям і послаблюючи ключові чинники прозапальних реакцій без шкоди для ліквідації патогенів (Lu Y. et al., 2015; Navarro S. et al., 2011; Ballarini S. et al., 2022; Pivniouk V. et al., 2022; Scott N.M. et al., 2017). Модуляція відбувається без обмежень, пов'язаних з ІФН 1-го типу, які є центральними для першої лінії протимікробного захисту (Scott N.M. et al., 2017; Troy N.M. et al., 2022).

Тренування вродженого імунітету за допомогою ОМ-85 ініціює багатофакторну імунну відповідь, модулюючи імунітет організму-хазяїна. Це сприяє гомеостазу нерегульованої імунної системи, запобігає рецидивам вірусних і бактеріальних інфекцій, створює клінічні переваги при різних респіраторних станах (Scott N.M. et al., 2017; Parola C. et al., 2013; Rossi G.A. et al., 2019).

Профілактичне лікування ОМ-85 (рис.) можна розпочинати в будь-який час, але пацієнтам групи

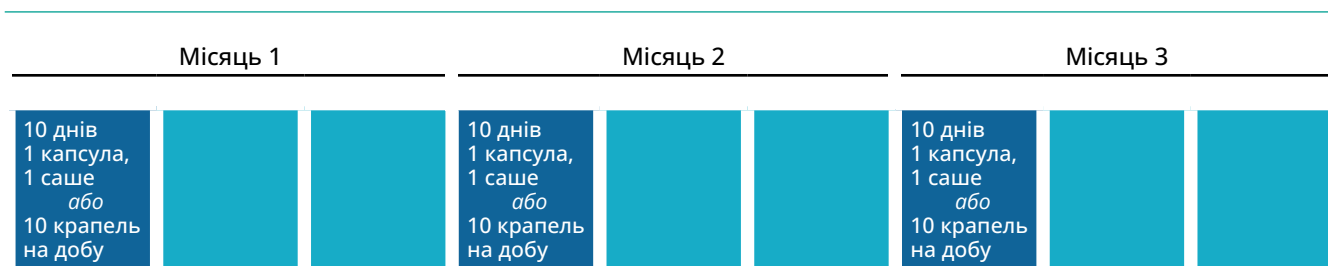


Рис. Схема профілактичного застосування Бронхо-Ваксому в дітей і дорослих (краплі та саше є формами для дітей)

ризик у його варто призначати до періоду сезону респіраторних інфекцій (наприклад, рано восени або перед весною) (Esposito S. et al., 2014, 2022). За потреби профілактичне лікування можна повторювати. Важливо, що профілактичне лікування OM-85 може бути розпочато під час гострої фази респіраторних інфекцій у поєднанні з іншими методами лікування. Було показано, що прийом OM-85, розпочатий у гострій фазі інфекції, зменшує частоту подальших інфекцій у дітей і дорослих (Zagar S., Lofler-Badzek D., 1988; Gómez Barreto D. et al., 1988; Soler M. et al., 2007).

ВИСНОВКИ

Імунна система дітей, людей похилого віку або пацієнтів з імунною недостатністю, алергічною патологією (астма, алергічний риніт) не може ефективно боротися з інфекціями респіраторного тракту.

Ефективна імунна відповідь на інфекцію залежить від балансу вроджених і адаптивних імунних реакцій, на які впливають екологічні (в тому числі мікробне біорізноманіття) та генетичні чинники. Тренування вродженого імунітету відбувається через регуляцію вроджених імунних клітин і створює адекватну імунну відповідь стосовно збудників вірусних і бактеріальних інфекцій. Бронхо-Ваксом може імітувати природний мікробний вплив і стимулювати тренування вродженого імунітету, сприяючи посиленню попередньої активації та дозрівання ефекторних клітин уродженого імунітету; забезпечуючи швидку імуннологічну відповідь незалежно від етіології збудника, що перешкоджає формуванню рецидивних інфекцій; модулюючи функцію імунної системи шляхом контролю імунітету організму-хазяїна на рівні транскрипції та послаблення прозапальної відповіді; відновлюючи імунний баланс на користь гомеостазу порушеної імунної системи.

ЕРІДЕЗ®

Ородисперсні таблетки

ДАРНИЦЯ
це наше

- ✓ ЕФЕКТИВНО КОНТРОЛЮЄ СИМПТОМИ УПРОДОВЖ 24 ГОДИН
- ✓ ДІЯ ПОЧИНАЄТЬСЯ ЗА 30 ХВ¹
- ✓ ЧИНИТЬ АНТИГІСТАМІНУ, ПРОТИАЛЕРГІЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ



1
таблетка
НА ДОБУ

ВІД
12
РОКІВ



ВІДКРИТИ
ЗА КУТОК



ПОКЛАСТИ
НА ЯЗИК

¹ У пацієнтів із сезонним алергічним ринітом
<https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2802%2900009-X>

ТРИМІСТИН®-ДАРНИЦЯ

ПОТРІЙНА ДІЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ШКІРИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ:



- ✓ ПРОТИЗАПАЛЬНА
- ✓ ПРОТИАЛЕРГІЧНА
- ✓ ПРОТИМІКРОБНА

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб.

Ерідез® РП МОЗ України № UA/18434/01/01. Виробник: Дженефарм С.А., Греція.
Заявник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тримістин®-Дарниця РП МОЗ України № UA/6321/01/01. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація, зазначена в даному матеріалі, призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної та фармацевтичної тематики
www.darnitsa.ua

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД НАСТАНОВ ААААІ/АСААІ JTFPP (2023) ЩОДО ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ (ЕКЗЕМИ)

Продовження. Початок у попередньому номері.

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Модифікації використання ТКС/ТІК

ТКС під оклюзією (вологі обгортання) проти стандартного неоклюзійного застосування

Іншим методом лікування локалізованих стійких уражень є тимчасове застосування ТКС під оклюзією, який часто називають терапією вологим обгортанням, оскільки для оклюзії нанесеного ТКС використовують мокрий (вологий) одяг або пов'язки.

Рекомендація 5

Пацієнтам із локалізованим неконтрольованим АД, стійким до місцевого лікування середньої потужності (класи 2-5 за системою США чи такролімус), пропонується додавання обмеженого за часом і площею тіла (наприклад, 4-7 днів; від мінімум 1 години до максимум протягом ночі, 1 раз на день) оклюзійного ТКС низької-помірної потужності (класи 3-7 за системою США) замість продовження стандартної місцевої терапії (умовна рекомендація, певність доказів дуже низька).

Обґрунтування: для застосування цього методу терапії потрібні ресурси та час для навчання. Важливо враховувати локалізацію уражень (обгортання чутливих ділянок важче проводити, пацієнти можуть гірше це переносити) та можливість включення терапії в розпорядок дня пацієнта. Пацієнти з поширенішим АД або рецидивним генералізованим ураженням можуть віддавати перевагу системній терапії.

Дані щодо користі та ризиків цього виду терапії дуже обмежені (3 невеликі РКД, 53 пацієнти). Досвід пацієнтів і клініцистів свідчить, що при розумному обмеженому за часом застосуванні в більшості пацієнтів спостерігається швидке розсмоктування пошкоджень, резистентних до попередньої неоклюзійної місцевої терапії. Потенційна шкода включає можливість місцевого подразнення (мацерація, фолікуліт). На сьогодні жодне РКД не розглядало ефективність і безпеку вологих обгортань із використанням ТІК або інших класів топічних засобів під оклюзією. Вологі обгортання можна легко виконати, використовуючи звичайні побутові матеріали, зокрема піжами або старий одяг / шкарпетки для рук, і топічні засоби, які вже застосовує пацієнт. Якщо використовується обгортання на ніч, потрібно перекопатися у відсутності стискання. Більше інформації за посиланням: <https://nationaleczema.org/eczema/treatment/wet-wrap-therapy>.

Застосування ТКС/ТІК 1 раз на день проти ≥ 2 разів на день

Рекомендація 6

Пацієнтам із неконтрольованим АД, які використовували місцеві засоби помірної та високої потужності (такролімус, ТКС класів 1-5 за системою США), пропонується застосовувати препарат 1 раз на день замість кількох разів на день (умовна рекомендація, певність доказів помірної).

Обґрунтування: розглядалося застосування ТКС/ТІК 1 раз на день проти ≥ 2 разів на день (9 РКД за участю 1507 пацієнтів оцінювали застосування ТКС класів 1-5 за системою США чи такролімусу). Отримано докази невеликої різниці в ефективності між схемами; небажані ефекти не відрізнялися між групами. Пацієнти, для котрих важливі простіша процедура лікування, потенційно менша ймовірність побічних ефектів і використання меншої кількості ліків, можуть віддати перевагу застосуванню 1 раз на день. Пацієнти з тяжчим загостренням або ті, хто хоче швидшої ремісії, можуть віддати перевагу частішому застосуванню. Отже, більшість добре поінформованих пацієнтів цінуватимуть більшу зручність та економніше використання ресурсів при застосуванні 1 раз на день, аніж помірну впевненість щодо невеликого, потенційно неважливого, більшого шансу досягнення контролю АД внаслідок частішого застосування.

Топічні інгібітори фосфодіестерази-4

Хоча багато топічних іФДЕ-4 перебувають на стадії розробки, наразі доступний лише кризаборол.

Рекомендація 7

Пацієнтам із легким-помірним АД, стійким до зволоження, пропонується додавати 2% мазь кризаборолу для місцевого застосування замість звичайного догляду (умовна рекомендація, певність доказів висока).

Обґрунтування: побічні ефекти іноді помітніші при застосуванні на чутливих ділянках; пацієнти можуть віддати перевагу іншій терапії з більшою певною користю та меншою шкодою порівняно з кризаборолом. Невеликі переваги, виявлені здебільшого в дослідженнях за участю пацієнтів із легким АД, обґрунтовують використання для лікування легких загострень. Менш визначені переваги при тяжкому АД лімітують використання. Пацієнти, які хочуть уникнути лікування кортикостероїдами, можуть віддати перевагу іФДЕ-4. Загалом вплив кризаборолу на покращення більшості важливих для пацієнтів наслідків АД подібний за дією до ТКС класів 6-7. При застосуванні можливі побічні ефекти, насамперед місцеве подразнення з відчуттям поколювання та печіння.

Топічні інгібітори Янус-кіназ

Хоча багато топічних іЯК перебувають на стадії розробки, поки що доступний руксолітиніб; у деяких країнах доступний делгоцитиніб у формі крему та мазі, хоча вони ліцензовані для лікування екземи рук, а не АД.

Рекомендація 8

Підліткам і дорослим пацієнтам із легким-помірним АД, стійким до зволоження, не рекомендується додавати топічний руксолітиніб замість звичайного догляду (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: більшість добре поінформованих пацієнтів із легким АД воліли б уникнути незначеного невеликого збільшення серйозної шкоди (табл. 5) порівняно зі скромними перевагами додавання топічного руксолітинібу, зокрема, при розгляді інших методів лікування з вищою впевненістю щодо безпеки. Системне всмоктування топічного руксолітинібу, а отже, й можлива серйозна шкода можуть бути мінімізовані при короткостроковому застосуванні на площі поверхні тіла $<20\%$ у пацієнтів без ослабленого імунітету й імуносупресії.

Топічні протимікробні засоби проти відсутності їх застосування

Рекомендація 9

Пацієнтам із неконтрольованим АД без серйозної бактеріальної інфекції шкіри (за відсутності сильної ексудації/підтікання, кірочок, пустул або болючої шкіри, інших ознак поширеної інфекції чи системного захворювання) не рекомендується додавати місцеві протимікробні засоби до стандартних місцевих методів лікування (умовна рекомендація, певність доказів дуже низька).

□ **Примітка.** Рекомендація не стосується інфекцій шкіри та м'яких тканин, як-от абсцеси, фурункули/карбункули, гнійні або некротичні інфекції шкіри, бешиха, целюліт, укуси тварин, інші види шкірних інфекцій.

Обґрунтування: пацієнти з неконтрольованим АД без серйозної інфекції шкіри, які надають великого значення уникненню поліпрагмазії та протимікробної резистентності, волітимуть уникнути додавання місцевих протимікробних засобів до стандартної терапії. Лікування тяжких шкірних інфекцій (лихоманка чи інші системні симптоми) має здійснюватися за настановами Товариства інфекціоністів Америки щодо застосування системних або місцевих протимікробних засобів. Пацієнти з ослабленим імунітетом або імуносупресією, серйознішою інфекцією (імпетиго, ектима), тяжкими інфекціями в анамнезі, тяжким АД або пацієнти, котрі надають великого значення уникненню можливих ускладнень бактеріальних шкірних інфекцій, можуть віддати перевагу додаванню місцевих протимікробних засобів до стандартного лікування. Надмірне використання місцевих протимікробних засобів призводить до резистентності окремих пацієнтів і груп населення. Лише у 2019 р. місцева та системна резистентність до протимікробних засобів спричинила 1,27 мільйона смертей. Нині це одна з 10 головних загроз здоров'ю людства, які Всесвітня організація охорони здоров'я й Організація Об'єднаних Націй вважають пріоритетними.

Отже, більшість добре поінформованих пацієнтів без серйозних інфекцій цінуватимуть високу впевненість у перевагах ТКС та/або ТІК порівняно зі сприянням резистентності до протимікробних препаратів або іншій шкоді (наприклад, контактному дерматиту) та невизначеністю будь-якої додаткової користі від поєднання місцевого протимікробного препарату з місцевими протизапальними методами лікування. Низька певність доказів обумовила умовність рекомендації.

ПІДТРИМКА РЕМІСІЇ

Підтримка контролю АД, відома як «підтримка ремісії», або «проактивна терапія», або «продовження періодичного лікування», важлива для запобігання спалахам, супутнім ускладненням АД й ескалації терапії, що збільшує ймовірність системного впливу та побічних ефектів ліків.



ЗАПИТАННЯ 1с. Яке місцеве лікування слід використовувати для підтримки контролю АД?

Лікування за потреби проти періодичного використання 2-3 рази на тиждень (проактивна терапія)

Рекомендація 10

Пацієнтам із рецидивним перебігом АД рекомендується призначати проактивну терапію ТІК або ТКС помірної потужності (класи 3-5 за системою США) для ділянок із частими загостреннями замість місцевого лікування у відповідь на спалахи (сильна рекомендація, певність доказів помірна).

Обґрунтування: систематичний огляд і метааналіз місцевих методів лікування (1964 пацієнти, 14 РКД тривалістю 4-12 місяців) показали, що в середньому проактивна терапія порівняно з реактивною терапією зменшує частоту спалахів (69 на 100 проти 38 на 100; відносний ризик 0,55 [95% довірчий інтервал (ДІ) 0,42-0,71]) із невеликим побічним ефектом або без них (24 проти 27%). На рисунку 3 узагальнено менш певні докази важливих відмінностей між різними групами ТКС і ТІК.

ТКС класу 5		ТКС класу 3			
0,46 (0,22-0,97) -19 (від -39 до -1)					
0,33 (0,17-0,64) -27 (від -41 до -11)		0,73 (0,32-1,56) -8 (від -28 до -10)		Такролімус	
0,30 (0,14-0,64) -29 (від -44 до -11)		0,65 (0,27-1,52) -10 (від -32 до 9)		0,89 (0,43-1,59) -3 (від -21 до 14)	
0,15 (0,09-0,24) -43 (від -50 до -34)		0,32 (0,17-0,60) -28 (від -41 до -12)		0,44 (0,28-0,71) -20 (від -31 до -8)	
				Пімекролімус	
				0,50 (0,27-0,90) -17 (від -32 до -2)	
				Стандартний догляд (реактивна терапія)	

Певність доказів			
Висока	Помірна	Низька	Дуже низька

Рис. 3. Рейтингова таблиця для підтримки ремісії при загостреннях АД

- **Примітки.** Показано порівняльні ефекти кожного втручання в стовпчику порівняно зі втручанням у рядку (відношення шансів і 95% ДІ) та відповідне абсолютне зниження ризику на 100 пацієнтів (виділено жирним шрифтом). Колір кожної клітинки вказує на певність доказів згідно з GRADE. Медіана (міжквартильний діапазон) для ризику спалаху серед включених досліджень становила 63% (від 57 до 72%).

Відповідно, більшість добре поінформованих пацієнтів із рецидивами загострень АД оцінять високу вірогідність користі від проактивної терапії з періодичним використанням ТІК та/або ТКС порівняно з реактивною стратегією. Певність доказів і важливі переваги з незначною шкодою або її відсутністю обумовлюють сильну рекомендацію. Після індукції ремісії проактивну терапію для підтримки контролю АД найкраще застосовувати 1 раз на день упродовж 2 послідовних днів на тиждень (наприклад, у вихідні чи коли зручно пацієнтам або особам, що здійснюють догляд) протягом кількох місяців.

Механізми дії місцевих методів лікування

Місцева терапія може мати як місцевий, так і системний вплив залежно від молекули та системної абсорбції.

ТКС усмоктуються в клітинні мембрани, включаючи дермальні й епідермальні клітини та лейкоцити, де зв'язуються з глюкокортикоїдними рецепторами (GR), що сприяє збільшенню утворення ліпокортину. Ліпокортин – інгібітор фосфоліпази A2, яка пригнічує простаноїди та лейкотрієни. GR також посилює протизапальні шляхи та знижує стабільність кодування мРНК для таких молекул, як колагеназа, еластаза, хемокини й цитокіни.

ТІК зв'язуються з FK506-зв'язувальним білком у клітинах. Пригнічення активності кальциневрину сприяє зниженню експресії цитокінів T_H1 та T_H2 , інтерферону- γ й фактора некрозу пухлини- α . Проте ТІК є більшими молекулами, тому вони мають меншу системну абсорбцію.

Топічні іJAK переважно пригнічують одну або декілька молекул JAK залежно від специфіки препарату. Делгоцитиніб, наприклад, є інгібітором пан-JAK, який блокує JAK 1-3 та TYK2. Пригнічення шляху JAK сприяє зниженню активації білків STAT, що значно пригнічує цитокіни та хемокини. Шлях JAK-STAT також контролює поділ і смерть клітин. Молекули іJAK малі, тому мають більший потенціал системної абсорбції та побічних явищ.

Інгібітори ФДЕ-4 знижують активність ферменту ФДЕ-4, функція котрого полягає в розщепленні циклічного аденозинмонофосфату. Останній відіграє важливу роль у регуляції клітин, впливає на синтез цитокінів, активацію Т-клітин і презентацію антигена.



ЗАПИТАННЯ 2. Чи варто використовувати ванни з відбілювачем при АД?

Які найкращі докази щодо користі та шкоди ванн із відбілювачем для лікування АД та кому їх варто призначати?

Рекомендація 11

Пацієнтам із помірним-тяжким АД пропонується додавання до місцевої терапії ванн із розведеним відбілювачем замість звичайних ванн (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Рекомендація 12

Пацієнтам із легким АД пропонується не додавати до місцевої терапії ванни з розведеним відбілювачем замість звичайних ванн (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: призначаючи цей вид терапії, доцільно з'ясувати, чи зможе пацієнт включити процедуру прийому ванни в розпорядок дня. Варто надати чіткі письмові інструкції. Доцільно також урахувати ступінь ураження шкіри (тріщини, екскоріації), що може зумовити гіршу переносимість процедури.

За даними систематичного огляду та метааналізу, який включав 10 РКД, імовірність покращити тяжкість АД на 50% у разі додавання ванни з розведеним відбілювачем становила 32% проти 22% у контрольній групі (помірна впевненість). Різниці між групами щодо побічних ефектів не було або вона була незначною; побічні явища включали незначні сухість шкіри та подразнення. Зміни в інших важливих для пацієнта результатах (наприклад, свербіж, тяжкість хвороби, про яку повідомляє пацієнт, якість сну, якість життя, пов'язана з АД, ризик спалахів АД) були невизначеними. Зважаючи на відносно незначне покращення, комісія припускає, що ванни з розведеним відбілювачем можуть бути корисними для пацієнтів із помірним-тяжким АД. Потрібні письмові інструкції, щоби бути певним у правильності використання типу та концентрації відбілювача пацієнтом. Деякі пацієнти можуть не мати доступу до ванни або вважати цю процедуру занадто складною. Тому при легких формах АД їх використання невиправдане.

Механізми дії ванн із розведеним відбілювачем

Початкова гіпотеза полягала в прямій антибактеріальній дії, зокрема проти надлишку *S. aureus*. Проте подальші дослідження показали, що в концентраціях, які використовуються клінічно, гіпохлорит натрію (активний інгредієнт у розведеного відбілювача) *in vitro* не має протимікробної дії проти *S. aureus*. Натомість інші дослідження показали протизапальну та протисвербіжну дії, а також здатність відновлювати бар'єрні властивості, що може певним чином покращувати клінічні результати в окремих пацієнтів з АД.



ЗАПИТАННЯ 3. Чи варто використовувати елімінаційні дієти при АД?

Елімінаційні дієти (з або без шкірних тестів)

Рекомендація 13

Пацієнтам з АД пропонується не використовувати елімінаційні дієти порівняно з дієтою без обмежень (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: пацієнти з АД мають вищий ризик розвитку харчової алергії. Тестування на харчову алергію й елімінаційні дієти часто розглядають як спробу отримати інформацію про те, як покращити

контроль АД. Проте нещодавні дані свідчать, що толерантність до харчових алергенів досягається частим пероральним впливом (можливо, високими дозами). Тож уникнення харчових алергенів асоціюється зі сприянням виникненню IgE-опосередкованої харчової алергії.

У систематичному огляді з метааналізом виявлено 10 РКД (599 учасників), які стосуються користі та шкоди елімінаційної дієти при АД. Є докази низької достовірності того, що елімінаційна дієта дещо покращує тяжкість АД (50% порівняно із 41% без елімінаційної дієти, різниця ризику [RD] 9% [95% ДІ 0-17]), свербіж (шкала денного свербіння [діапазон 0-3], середня різниця [MD] -0,21 [95% ДІ від -0,57 до 0,15]), безсоння (шкала безсоння [діапазон 0-3], MD -0,47 [95% ДІ від -0,80 до -0,13]). Баєсівський аналіз чутливості показав, що більшість людей, які дотримуються стратегії елімінаційної дієти, найімовірніше, не отримають жодної користі.

З огляду на невизначеність користі та шкоди, включаючи потенційний ризик виникнення харчової алергії (14%), більшість пацієнтів надають більшого значення уникненню потенційно великої шкоди. Особливо це стосується немовлят і дітей, у яких ризик харчової алергії вважається більшим. Дотримання суворої стратегії елімінаційної дієти є обтяжливим для пацієнтів та осіб, які здійснюють за ними догляд, і асоціюється з ризиком недоїдання в усіх вікових категоріях.

Механізми дії елімінаційної дієти

Незначний вплив елімінаційної дієти на тяжкість АД свідчить, що споживання їжі або контактний шлях мають незначний вплив на виникнення або підтримку АД. Механізми можуть бути алергічними або неалергічними. Деякі дані свідчать про вищу проліферативну відповідь Т-клітин (T_H1 та T_H2) на тригерні продукти харчування й можливість переміщення антигеноспецифічних Т-клітин до пошкодженої шкіри при АД, що реагує на харчові алергени. У пацієнтів з АД часто підвищені рівні IgE, специфічні для харчових алергенів. Проте часто спостерігається підвищення загального IgE з неспецифічним збільшенням IgE, специфічних для певної їжі. Крім того, не-IgE-реактивні фрагменти, що містять епітоп Т-клітин, у сенсibilізованих пацієнтів можуть спричиняти екзематозне запалення шкіри. Алергеноспецифічний IgE також може сприяти більшій презентації антигена дендритними клітинами, що, своєю чергою, зумовлює посилення активації Т-клітин. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати зв'язки з АД специфічного для їжі вродженого й адаптивного імунітету.

ПІДШКІРНА ТА СУБЛІНГВАЛЬНА ІМУНОТЕРАПІЯ



ЗАПИТАННЯ 4. Чи потрібно використовувати алергенну імунотерапію (АІТ) при АД?

Які найкращі докази щодо користі та шкоди АІТ для лікування АД і кому її варто призначати?

Рекомендація 14

Пацієнтам із помірним-тяжким АД, рефрактерним до місцевого лікування середньої потужності або коли таке лікування не переноситься чи не може використовуватися, пропонується додати АІТ до стандартного місцевого лікування, ніж не додати (умовна рекомендація, певність доказів помірна).

Рекомендація 15

Пацієнтам із легким АД пропонується не додавати АІТ до стандартного місцевого лікування (умовна рекомендація, певність доказів помірна).

Обґрунтування: пов'язаний із настановою систематичний огляд 23 РКД (11 із підшкірною імунотерапією [SCIT] і 12 із сублінгвальною імунотерапією [SLIT]) включав 1957 дорослих і дітей (середній вік – 19 років; діапазон – 4-34 роки). Більшість досліджень десенсибілізували пацієнтів до кліщів домашнього пилу (HDM; *Dermatophagoides pteronyssinus* та/або *D. farinae*), 4 дослідження включали інші інгаляційні алергени (наприклад, пилок). Пацієнти здебільшого отримували стандартне місцеве лікування

(ТКС і зволожувальні креми) з додаванням АІТ. Більшість досліджень включали полісенсibilізованих пацієнтів на додаток до НДМ-сенсibilізації. За оцінкою тяжкості АД клініцистом, обидва варіанти АІТ покращували тяжкість АД на $\geq 50\%$ від початкового рівня в 40% пацієнтів проти 26% за відсутності АІТ. Основні побічні ефекти: місцева реакція в місці ін'єкції при SCIT у 66% осіб; свербіж ротоглотки при SLIT у 13% осіб. Системні реакції або серйозні реакції, що призвели до припинення лікування, спостерігалися, відповідно, в 0,14 та 1,2% пацієнтів на SLIT і приблизно в 10% пацієнтів на SCIT.

Комісія дійшла висновку, що більшість добре поінформованих пацієнтів оцінили б помірну впевненість щодо чистої користі від АІТ за помірного-тяжкого АД, особливо за наявності інших алергічних захворювань, які реагують на АІТ. Можливою є варіабельність у сприйнятті пацієнтами навантаження, пов'язаного із SCIT (кілька візитів клініциста для введення, переважно щотижневих) і SLIT (щоденне самостійне введення ліків), і часу до досягнення ефекту.

Механізми дії АІТ

Ферментативна активність алергенів та їхній прямий вплив на активацію клітин уродженого імунітету пояснює їхню здатність пошкоджувати епідермальний бар'єр. Окрім того, певні алергени, як-от НДМ, можуть стимулювати вроджені й адаптивні запальні процеси через специфічні клітинні та гуморальні механізми, які призводять до утворення низки цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-13) Т-клітинами, а також місцевого утворення TSLP, GM-CSF, ІЛ-25 та ІЛ-33 різними типами клітин, що спричиняє свербіння й запалення шкіри. Натомість численні протизапальні, імуномодулювальні та протолерогенні механізми АІТ, включаючи індукцію утворення ІЛ-10 клітинами вродженої імунної системи, відновлення епітелію та модуляцію шляху JAK-STAT, можуть пояснити клінічні переваги, які спостерігалися в метааналізі. Для кращого розуміння механізмів, за допомогою яких алергени й АІТ впливають на АД і взаємодіють з іншими хвороботворними факторами, потрібні подальші дослідження.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ



ЗАПИТАННЯ 5. Які системні методи лікування (біопрепарати, низькомолекулярні імунодепресанти, фототерапія) мають призначати клініцисти для лікування АД?

Зазвичай системної терапії потребують пацієнти з помірним-тяжким АД, резистентним до місцевих засобів. Схвалено декілька варіантів системної терапії АД: біологічні препарати (моноклональні антитіла, націлені на сигнальні шляхи цитокінів ІЛ-4 й ІЛ-13 або на передачу сигналів ІЛ-13), малі молекули (переважно імунодепресанти) й ультрафіолетова світлотерапія (фототерапія).

Дупілумаб, тралокінумаб

Рекомендація 16

Пацієнтам віком ≥ 6 місяців із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності рекомендується додати дупілумаб до стандартного місцевого лікування, ніж не додати (сильна рекомендація, певність доказів висока).

Рекомендація 17

Пацієнтам віком ≥ 12 років із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності рекомендується додати тралокінумаб до стандартного місцевого лікування, ніж не додати (сильна рекомендація, певність доказів висока).

Обґрунтування: дупілумаб зв'язує загальний рецептор ІЛ-4Rα та пригнічує передачу сигналів ІЛ-4R, індуковану як ІЛ-4, так й ІЛ-13. Тралокінумаб зв'язується з цитокіном ІЛ-13 в епітопі, який перекриває сайт зв'язування рецепторів ІЛ-13Rα, запобігаючи зв'язуванню ІЛ-13 із рецептором.

Систематичний огляд і мережевий метааналіз показали, що порівняно з безперервним стандартним місцевим лікуванням додавання дупілумабу або тралокінумабу забезпечило покращення кількох важливих для пацієнта результатів. Поліпшення результатів включало ознаки та симптоми АД, оцінені пацієнтом або клініцистом, свербіж і порушення сну. Чіткого збільшення серйозних побічних явищ або небажаних явищ, які призводили до припинення лікування, не було. При застосуванні дупілумабу або тралокінумабу частіше, ніж у разі застосування плацебо, виникав кон'юнктивіт.

Систематичний огляд цінностей пацієнтів і переваг щодо лікування АД з урахуванням думки осіб, які здійснюють догляд, продемонстрував, що пацієнти з АД цінують покрокову терапію з огляду на тяжкість, безпечність ліків, полегшення та нормалізацію повсякденної активності й тісний зв'язок пацієнта з медичним фахівцем, незважаючи на потребу в ін'єкціях і потенційний страх ін'єкційної терапії. Порівняно з дупілумабом тралокінумаб був на одну категорію нижчим за ефективністю щодо кількох важливих для пацієнта результатів.

Тралокінумаб схвалений для лікування АД у пацієнтів віком ≥12 років. Дупілумаб схвалений для лікування АД в осіб віком ≥6 місяців, астми – в осіб віком ≥6 років, еозинофільного езофагіту – в осіб віком ≥12 років, а також для лікування дорослих із хронічним риносинуситом із поліпозом носа та вузликовою сверблячкою (prurigo nodularis). Пацієнти й особи, які за ними доглядають, оцінюють можливість лікування декількох станів одним варіантом системної терапії.

Пероральні іЈАК (аброцитиніб, барицитиніб, упадацитиніб)

На сьогодні доступно декілька пероральних іЈАК, інші перебувають на стадії розробки. Більшість пероральних іЈАК ліцензовано насамперед для лікування автоімунних станів, як-от ревматоїдний артрит або запальні захворювання кишківника; барицитиніб призначається при тяжких критичних формах COVID-19 і тяжкій гніздовій алопеції (alopecia areata).

Рекомендація 18

Дорослим і підліткам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірно-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими біологічними препаратами, пропонується замінити системну терапію одним із пероральних іЈАК (в алфавітному порядку: аброцитиніб 100-200 мг [вік ≥12 років], барицитиніб 2-4 мг [вік ≥18 років], упадацитиніб 15-30 мг [вік ≥12]), аніж не застосовувати іЈАК (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Рекомендація 19

Дорослим і підліткам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірно-високої потужності та системної терапії, включно з одним із біологічних препаратів (дупілумаб або тралокінумаб), рекомендується не призначати барицитиніб 1 мг на день (сильна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: систематичний огляд і мережевий метааналіз виявили, що користь і шкода аброцитинібу, барицитинібу й упадацитинібу варіабельні для кожного препарату, але є дозозалежними. Ризик серйозних ефектів важко оцінити через коротку тривалість досліджень (зазвичай 16 тижнів). У разі застосування всіх трьох пероральних іЈАК збільшувався ризик герпетичних інфекцій (герпетична екзема, оперізувальний лишай), але чіткого збільшення смертності, раку чи тромбозу впродовж періоду спостереження не спостерігалось. Призначення іЈАК потребує ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Оцінка ризику ґрунтується на даних щодо безпеки окремих лікарських засобів, отриманих під час клінічних випробувань, і загальнокласових теоретичних застереженнях щодо безпеки від FDA.

Усі пероральні iJAK протипоказані під час вагітності та годування грудьми, оскільки в дослідженнях на тваринах спостерігалися тератогенний ефект, фетальна токсичність або зниження фертильності та проникнення в молоко під час лактації.

До чинників ризику несприятливих наслідків відносять вік, схильність до раку, серйозних інфекцій, венозного тромбозу або серцево-судинних захворювань (табл. 5). За наявності вказаних чинників ризику застосування iJAK небажане. Інгібітори JAK є імунодепресантами, тому перед застосуванням необхідно провести віковий скринінг на рак, туберкульоз, цитопенії, дивертикулярну хворобу, перфорацію кишківника, функцію нирок і печінки, вагітність. Під час терапії показано ретельний моніторинг побічних ефектів клініцистом і пацієнтом. Ступінь тяжкості побічних ефектів коливається від акне, болю в животі, легких синців, втоми й аномалій крові (кількості клітин крові, ліпідів та інших біохімічних показників) до серйозних ефектів, зазначених вище.

Супутні захворювання, що реагують на iJAK (ревматологічні хвороби або гніздова алопеція), можуть збільшити прихильність пацієнта до терапії через можливість одночасного лікування обох захворювань одним препаратом. Є також окремі ситуації, що можуть вплинути на призначення цього класу системної терапії: як короточасне застосування для переходу до іншого виду системної терапії та в разі виняткового застосування при тяжкому загостренні (еритродермії) або за виняткових соціальних обставин (наприклад, за дні до важливої життєвої події).

ТАБЛИЦЯ 5. Загальні чинники ризику виникнення станів, які потрібно брати до уваги перед призначенням системної терапії АД

Стан	Чинники ризику
Рак	• УФ-випромінювання від надмірного перебування на сонці, процедур на основі УФ-променів або засмаги • Хіміотерапія чи променева терапія в анамнезі або великі кумулятивні дози діагностичного медичного опромінення • Рак в анамнезі • ВІЛ, EBV, малярія, гепатит В, вірус папіломи людини • Куріння, вживання етанолу • Вплив менш поширених специфічних відомих канцерогенів (радон, забруднення повітря, азбест) • Асоційований із раком спадковий синдром • Ожиріння
Венозна тромбоемболія	• Нещодавня велика операція, включно з ендопротезуванням кульшового або колінного суглоба протягом 6 тижнів, пошкодження або травма • Будь-яка венозна тромбоемболія в анамнезі • Активна злоякісна пухлина • Вагітність або післяпологовий період • Похилий вік (>60 років) • Естрогеновмісні оральні контрацептиви, гормональні препарати або інші естрогеновмісні препарати ± застосування нестероїдних протизапальних засобів • Ожиріння • Тромбофілія (спадкова чи набута, наприклад антифосфоліпідний синдром) • Нерухомість • Жіноча стать • Тривала подорож (повітря, земля) >4 години • Госпіталізація • Центральний венозний катетер • Мієлопроліферативний розлад
Артеріальний тромбоз (інфаркт міокарда, інсульт)	• Куріння • Цукровий діабет • Фібриляція передсердь • Захворювання периферичних артерій • Вік • Артеріальна гіпертензія, зокрема анамнез гіпертонічних розладів під час вагітності (пreeклампсія) • Дисліпідемія • Ожиріння • Обтяжений спадковий анамнез • Етнічна приналежність • Чоловіча стать • Малорухливий спосіб життя • Дієта • Хронічна хвороба нирок
Серйозні інфекції	• Зниження імунітету або імуносупресія • Нещеплений статус • Серйозні інфекції в анамнезі • Вік

Азатіоприн

Рекомендація 20

Пацієнтам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими вище біологічними препаратами, пропонується не призначати азатіоприн (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: систематичний огляд і метааналіз виявили помірні переваги щодо важливих для пацієнтів результатів АД (RD для покращення тяжкості АД – 4 на 100; якості життя – 8 на 100). Однак більшість результатів були з низькою точністю. Визнана шкода азатіоприну включає лейкопенію, панкреатит, можливий підвищений ризик раку. Зазвичай пацієнти воліють уникнути шкоди та незручностей, пов'язаних з азатіоприном. Скринінг крові перед лікуванням (тестування на тіопуринметилтрансферазу) для мінімізації ризику таких шкідливих впливів азатіоприну, як нейтропенія, подальший рутинний лабораторний моніторинг, створюють труднощі для пацієнтів і потребують більше ресурсів.

Відповідно, більшість добре поінформованих пацієнтів волітимуть уникнути невизначеної шкоди та додаткового тягаря від азатіоприну порівняно зі скромними перевагами у 2 із 5 важливих для пацієнтів наслідків тяжкості АД (тяжкість, про яку повідомляють клініцисти, та свербіж, про який повідомляють пацієнти). Відсутність або низька певність доказів щодо результатів, критичних для прийняття рішень, і тісний баланс користі та шкоди обумовлюють умовність рекомендації.

Циклоспорин

Рекомендація 21

Пацієнтам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими вище біологічними препаратами, пропонується замінити системне лікування циклоспорином замість продовження місцевої терапії та стандартного системного догляду (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: циклоспорин призначають у низьких (2-3 мг/кг) або високих дозах (4-5 мг/кг). Чи починати з низької дози та титрувати до досягнення ефекту, чи починати з високої дози та знижувати її шляхом титрування, залежить від поточної тяжкості АД, бажаної швидкості ефекту, що асоціюється з вищим потенційним ризиком небажаних ефектів за умови використання високих доз. Доцільно приймати мінімально ефективну дозу, яка забезпечує користь і мінімізує шкоду. Для уникнення потенційних ризиків до призначення циклоспоруна краще спробувати ефективніші та безпечніші альтернативи (дупілумаб або тралокінумаб). Під час лікування потрібно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок, що може зменшити прихильність пацієнтів до лікування.

Систематичний огляд і метааналіз указують, що циклоспорин може покращити важливі для пацієнта результати АД залежно від дози (зменшення тяжкості АД за умови застосування низьких доз – RD 6 на 100; якості життя – RD 16 на 100; свербіж – RD 12 на 100). Прямі докази шкоди при АД невизначені, але спостерігалось збільшення побічних ефектів у пацієнтів із псоріазом, зокрема нефротоксичність і гіпертензія; є окремі повідомлення про смерть, рак і серцево-судинні події. Докази користі циклоспоруна були низькими для більшості результатів через серйозну неточність і ризик упередженості. Докази шкоди були низькими або дуже низькими.

Модифіковані (мікроемульсійні) форми циклоспоруна, призначені для отримання вищих і стабільніших рівнів препарату (біодоступність), можуть забезпечити швидше настання ефекту, потенційно більший ефект лікування.

Отже, більшість добре поінформованих пацієнтів нададуть більшого значення невизначеним значущим перевагам для пацієнта порівняно з певнішою помірною загальною шкодою та дуже низькою вірогідністю серйозної довгострокової шкоди. Очікувана мінливість у цінностях і вподобаннях пацієнтів, докази з низьким рівнем достовірності та наслідки щодо ресурсів обумовили умовність рекомендації.

Рекомендація 22

Пацієнтам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими вище біологічними препаратами, пропонується не використовувати метотрексат (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: зазвичай час до полегшення симптомів АД при лікуванні метотрексатом довший, аніж у разі застосування інших імуносупресивних засобів. Препарат використовується для лікування ревматологічних і аутоімунних захворювань, тому пацієнти з такою коморбідністю можуть віддати перевагу його використанню. Крім того, вартість метотрексату дещо нижча, ніж інших антидепресантів. До найчастіших побічних ефектів метотрексату відносять стоматит і біль у животі; протипоказання: дисфункція печінки, вагітність, намір завагітніти (не застосовувати жінкам і чоловікам). Лікування метотрексатом потребує моніторингу показників загального аналізу крові та показників функції печінки.

За даними систематичного огляду та мережевого метааналізу, помірні переваги додавання метотрексату порівняно з продовженням стандартного лікування щодо тяжкості АД, якості життя й інших результатів дуже невизначені. Наявні РКД щодо серцево-судинних захворювань, псоріазу, псоріатичного артриту та запальних захворювань кишківника не виявили істотного підвищення смертності через 1-2 роки. Проте є дані, що метотрексат підвищує ризик розвитку раку шкіри (RD 2%), шлунково-кишкових і легеневих небажаних ефектів (RD 3%), інфекцій (RD 4%) та гематологічних порушень (RD 18%).

Більшість добре поінформованих пацієнтів воліли б уникнути скромних переваг (із повільним початком) і певнішої шкоди та незручностей, пов'язаних із застосуванням метотрексату, порівняно з продовженням стандартного лікування або альтернативних ефективніших варіантів. Докази з низьким рівнем достовірності, тісний баланс користі та шкоди, а також очікувана мінливість у цінностях і вподобаннях пацієнтів обумовили умовність рекомендації.

Мікофенолату мофетил (мікофенолова кислота)

Рекомендація 23

Пацієнтам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими вище біологічними препаратами, пропонується не використовувати мікофенолат (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: лікування препаратом потребує моніторингу, час до полегшення симптомів зазвичай триваліший порівняно з іншими імуносупресивними засобами. Мікофенолат протипоказаний під час вагітності та не має застосовуватися пацієнтками, котрі мають намір завагітніти. Чинники ризику або супутні хвороби, за яких доведено потенційну шкоду мікофенолату, включають дисфункцію нирок або печінки. Найчастішими небажаними ефектами є шлунково-кишкові розлади. Препарат використовується для лікування ревматологічних і аутоімунних захворювань, тому пацієнти з такою коморбідністю можуть віддати перевагу його використанню.

За даними систематичного огляду та мережевого метааналізу, докази користі мікофенолату при АД рідкісні; спостерігалось лише помірне покращення тяжкості АД (RD 8 на 100) з низьким рівнем достовірності. У включених дослідженнях не було повідомлень про рак або серйозні інфекції. Проте за будь-яких показань мікофенолат пов'язаний зі збільшенням ризику раку та серйозної інфекції. Надійні дані з різних популяцій (аутоімунні захворювання, трансплантація, шкірні захворювання) є рідкісними.

Більшість добре поінформованих пацієнтів воліли б уникнути невизначеної значної шкоди порівняно з невизначеною скромною користю, особливо при розгляді безпечніших або певніших альтернатив. Докази з низьким рівнем достовірності обумовили умовність рекомендації.

Вузькосмугова УФВ-світлотерапія

Рекомендація 24

Пацієнтам із помірним-тяжким рефрактерним АД або в разі непереносимості чи неможливості використання місцевого лікування помірної-високої потужності та системної терапії, включно з рекомендованими вище біологічними препаратами, пропонується додавання вузькосмугової УФВ-світлотерапії в умовах клініки (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: пацієнти, які воліють уникнути імуносупресивних препаратів і бажають швидшого полегшення симптомів, можуть віддати перевагу вузькосмуговій УФВ-світлотерапії перед іншими методами лікування. Наприклад, вагітні або пацієнти, що планують вагітність. Проте цей вид терапії може бути важкодоступним, тому пацієнти, які мають долати великі відстані та нести пов'язані з цим витрати або змушені витрачати багато часу для здійснення процедури, можуть віддати перевагу іншим методам лікування. Фототерапія може бути корисною для пацієнтів зі світлочутливими супутніми захворюваннями – псоріазом, вітиліго. Натомість пацієнтам із фоточутливістю, фотодерматозами, чинниками ризику раку шкіри або раком шкіри в анамнезі не варто призначати фототерапію.

За даними систематичного огляду та мережевого метааналізу, фототерапія в умовах клініки покращила тяжкість АД, свербіж і порушення сну. Більшість досліджень не вказували небажаних ефектів; випадків раку не зареєстровано.

Дослідження, проведене в Кореї (60 321 пацієнт із вітиліго, кількість сеансів – від <50 до >500), не виявило підвищеного ризику немеланомного або меланомного раку шкіри. Аналогічні результати отримано після аналізу шотландського онкологічного реєстру (3867 пацієнтів). Проте когортне дослідження з Кореї, присвячене вітиліго, виявило підвищений ризик актинічного кератозу серед пацієнтів, які пройшли >200 сеансів. Частим побічним ефектом є еритема; тривале опромінення УФВ може спричинити потемніння шкіри.

Отже, більшість добре поінформованих пацієнтів із помірним-тяжким АД, резистентним до інших системних методів терапії, нададуть більше значення невизначеним важливим покращенням тяжкості АД, свербіння й порушень сну, ніж невизначеним скромній шкоді та важливим практичним питанням. Роздатковий матеріал для пацієнтів, присвячений фототерапії, доступний за посиланням: <https://nationaleczema.org/eczema/treatment/phototherapy>.

Системні кортикостероїди

Рекомендація 25

Пацієнтам з АД пропонується не призначати системних кортикостероїдів (умовна рекомендація, певність доказів низька).

Обґрунтування: за даними систематичного огляду та мережевого метааналізу, системні кортикостероїди зменшили тяжкість АД, але практично не покращили якість життя, свербіж або порушення сну. Переваги були низькими через дуже серйозну неточність. Дослідження часто повідомляли, що переваги були тимчасовими, активність хвороби відновилася після припинення їх прийому. Включені дослідження не повідомляли про багато побічних ефектів. Поширені побічні явища в пацієнтів з АД, які застосовують системні кортикостероїди, включають рикошетні спалахи незабаром після припинення прийому препарату, збільшення маси тіла, безсоння, недостатність надниркових залоз і порушення росту.

Література

AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu D.K., Schneider L., Asiniwas R.N., Boguniewicz M., De Benedetto A., Ellison K., Frazier W.T., Greenhawt M., Huynh J., Kim E., LeBovidge J., Lind M.L., Lio P., Martin S.A., O'Brien M., Ong P.Y., Silverberg J.I., Spergel J.M., Wang J., Wheeler K.E., Guyatt G.H.; Patient Groups: Global Parents for Eczema Research; Capozza K.; National Eczema Association; Begolka W.S.; Evidence in Allergy Group; Chu A.W.L., Zhao I.X., Chen L., Oykhman P., Bakaa L.; AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters; Golden D., Shaker M., Bernstein J.A., Greenhawt M., Horner C.C., Lieberman J., Stukus D., Rank M.A., Wang J., Ellis A., Abrams E., Ledford D., Chu D.K. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024 Mar; 132 (3): 274-312. doi: 10.1016/j.ana.2023.11.009.

Життя Без Алергії

International

Шановні колеги!

Із вірою в Перемогу Асоціація алергологів України й освітня платформа «МедЛіга» запрошують вас узяти участь у

Міжнародному міждисциплінарному конгресі

«ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ»

за участю провідних світових і вітчизняних експертів.
Конференція відбудеться в рамках проєкту «Життя без алергії»
в сучасному технологічному цифровому онлайн-форматі.

Дата проведення: 29-30 листопада 2024 року. Початок: 09:45.

Усі слухачі отримають сертифікати 20 балів за конференцію.

Цільова аудиторія: всі лікарські спеціальності.

Дякуємо за наукову підтримку:

- Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України.
- Національному науковому центру фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України.

Безкоштовна реєстрація: <https://medleague.org>

Після завершення трансляції та проходження онлайн-тестування (анкета із запитаннями з'явиться під вікном плеєра – треба буде оновити сторінку) з 9 по 15 грудня 2024 року електронний сертифікат буде надіслано на електронну пошту, яку вказано в тестовій анкеті. Якщо ви не побачите сертифікат 16 грудня 2024 року, перевірте папку «Спам» і напишіть листа на адресу info@medleague.org, вказавши свої ПІБ, телефон, дату та назву конференції.



Асоціація
алергологів
України



ОНОВЛЕНІ ДАНІ ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Кропив'янка – це опосередковане переважно мастоцитами захворювання шкіри, що характеризується сверблячими пухирцями та/або ангіоневротичним набряком. Кропив'янка є гострою, якщо триває 6 або менше тижнів, і хронічною, якщо триває понад 6 тижнів. Хронічна кропив'янка (ХК) може бути спонтанною, коли з'являється без певного тригера, чи індукованою, коли симптоми спричинені специфічними та відтворюваними чинниками, як-от тертя, тепло, холод, сонячне світло, тиск, фізичні навантаження або вібрація.

Міжнародні рекомендації пропонують індивідуальний підхід до лікування ХК. Він включає диференційну діагностику, виявлення причин і можливих тригерів ХК, супутніх захворювань, визначення наслідків (тривога, депресія, сексуальна та когнітивна дисфункції, розлади сну), виявлення можливих біомаркерів і предикторів відповіді на лікування, спостереження за активністю хвороби.

Оскільки гістамін є основним медіатором, який вивільняється при активації тучних клітин, антигістамінні препарати (АГП) є першим вибором фармакологічного лікування ХК. Лікування АГП проводиться за принципом «стільки, скільки потрібно, та якомога менше, наскільки це можливо», зважаючи на активність і контроль хвороби. Метою терапії є безперервне та безпечне лікування з повним контролем симптомів і стійкою нульовою активністю хвороби.

Усі міжнародні настанови рекомендують починати лікування ХК з Н₁-АГП II покоління. АГП I покоління не показані через побічні ефекти та взаємодію з лікарськими засобами. Стандартні дози АГП є неадекватними приблизно в 60% пацієнтів. У цьому випадку рекомендують підвищення стандартної дози вчетверо (друга лінія). Пацієнти, які не реагують на АГП (і їх збільшені дози), потребують лікування третьої лінії анти-IgE-антитілами (омалізумаб). Коли відповіді на омалізумаб немає, призначають циклоспорин (четверта лінія терапії).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ АГП

Гістамін синтезується й вивільняється з тучних клітин і базофілів. Він чинить як прозапальну, так і проти-запальну дію, яка визначається підтипом гістамінового рецептора та стимульованими клітинами. Існує чотири типи гістамінових рецепторів: Н₁, Н₂, Н₃ та Н₄. Н₁-рецептори відповідають за захисну й імунорегуляторну

дії гістаміну, а також за гостре та хронічне алергічне запалення. Н₁-рецептори експресуються в багатьох тканинах і клітинах, включаючи нерви, ендотелій, гладкі м'язи судин, респіраторний епітелій, гепатоцити, дендритні клітини та лімфоцити. При зв'язку гістаміну з Н₁-рецепторами дрібних капілярних венул відбуваються розширення та підвищення проникності судин, виток плазми в інтерстицій, що призводить до утворення еритематозних пухирів або набряків з незмінним кольором шкіри (ангіоневротичний набряк). Гістамін залучає еозинофіли, базофіли, нейтрофіли й інші імунні клітини в інфільтрат пухирів, а також стимулює сенсорні нейрони, що спричиняє свербіння.

Поняття «антигістамінний» стосується тільки препаратів, які діють на Н₁-рецептори, антагоністи інших рецепторів не є АГП. АГП є зворотними агоністами Н₁-рецепторів, знижують конституційну активність гістаміну й антагонізують вплив гістаміну на Н₁-рецептори шляхом стабілізації Н₁-рецептора в неактивній конформації. Тому їх переважно називають «Н₁-АГП», а не «антагоністи гістаміну».

АГП блокують вплив гістаміну на рецептори дрібних судин і сенсорних нейронів, усувають вазодилатацію та збільшену проникність судин, а також пригнічують імунну відповідь на антигени й накопичення запальних клітин у тканинах, що опосередковано зменшує алергічне запалення.

АГП I покоління малоселективні до Н₁-рецепторів, мають спорідненість до мускаринових, серотонінергічних і α-адренорецепторів, а також до К⁺-каналів серця, що спричиняє побічні ефекти, як-от розмитість зору, сухість у роті, закріп. Передозування АГП I покоління, наприклад дифенгідраміну, може призвести до антихолінергічних ефектів, як-от лихоманка, тахікардія, гіпотензія, судоми, сонливість, марення, мідріаз, затримка сечі, пригнічення дихання та кома. АГП I покоління є ліпофільними, проникають крізь

ТАБЛИЦЯ. Короткий опис властивостей АГП

Покро- ління	Назва	Стандартна доросла добова доза (мг)	Період напів- виведення (годин)	Час досягнення максимальної концентрації в плазмі після одноразової дози (годин)	Час до по- чатку дії (годин)	Трива- лість дії (годин)	Печінковий метаболізм	Ниркова недостат- ність	Печінкова недостат- ність	Вагітність	Грудне вигодовування*	Застосування в літніх пацієнтів	Клінічно значуща лікарська взаємодія
I	Хлорфені- рамін	24	27,9±8,7	2,8±0,8	3	24	+	Корекція доз НЕ потрібна	Корекція доз потрібна	Є зв'язок з уродженими аномаліями в людей	Екскреція в грудне молоко невідо- ма. Може спричиняти сонливість у новонароджених	Не рекомендо- ване	Можлива
I	Дифенгід- рамін	75-150	9,2±2,5	1,7±1,0	2	12	+	Корекція доз НЕ потрібна	Корекція доз потрібна	Не підвищує ризику вроджених аномалій у людей	Екскреція в грудне молоко низька. Може спричиняти сонливість у новонароджених	Не рекомендо- ване	Можлива
I	Гідрокси- зин	75-150	20±4,1	2,1±0,4	2	24	+	Корекція доз НЕ потрібна	Корекція доз потрібна	Негативний вплив на вагітність у гризунів. Протипоказаний на ранніх термінах вагітності в людей	Екскреція в грудне молоко невідомо. Може спричиняти сонливість у новонароджених	Не рекомендо- ване	Можлива
II	Рупата- дин	10	5,9	0,75	2	24	+	Корекція доз НЕ потрібна	Корекція доз потрібна	Згідно з досліддами на тваринах не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко невідомо	Обережно при порушен- нях функції печінки та поліпраг- мазії	Можлива
II	Фексофе- надин	120-180	14,4	2,6	2	24	<8%	Корекція доз потрібна	Корекція доз НЕ потрібна	Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко низька	Безпечне	Із р-гло- протеїнами
II	Лората- дин	10	7,8±4,2	1,2±0,3	2	24	+	Корекція доз потрібна	Корекція доз потрібна	Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко низька	Може мати антихолінергіч- ні ефекти	Можлива
II	Дезлора- тадин	5	27	1-3	2	24	+	Корекція доз потрібна	Корекція доз потрібна	Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко низька	Може мати антихолінергіч- ні ефекти	Можлива
II	Цетири- зин	10	7-11	1,0±0,5	1	24	<40%	Корекція доз потрібна	Корекція доз потрібна	Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко низька	Може спричи- няти седатцію	Малоймовірна
II	Левоецети- ризин	5	7±1,5	0,8±0,5	1	24	<15%	Корекція доз потрібна	Корекція доз потрібна	Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Немає достатньо даних. Оскільки енантіомером є цетири- зин, екскреція в грудне молоко вважається низькою	Може спричи- няти седатцію	Малоймовірна
II	Біластин	20	14,5	1,2	2	24	Не метабо- лізується в організмі людини	Корекція доз НЕ потрібна	Корекція доз НЕ потрібна	Інформація обмежена. Згідно з досліддами на тваринах і дослідженнями в людей не підвищує ризику вроджених аномалій	Екскреція в грудне молоко невідомо	Безпечне	Із р-гло- протеїнами
II	Ебастин	10-20	10,3±19,3	2,6±5,7	2	24	+	Корекція доз потрібна	Корекція доз потрібна	Інформація обмежена. Дослід- ження на тваринах не вказують шкідливого впливу на розвиток ембріона/плоду, пологи чи пост- натальний розвиток	Кількість у молоці не впливає на немовля	Обережно при порушеннях функції печінки та поліпраг- мазії	Можлива

Примітка. * Відсоток препарату, який проникає в грудне молоко: низький – менш ніж 1%, материнської дози потрапляє в грудне молоко, середній – від 1 до 10%, високий – більш ніж 10%.

гематоенцефалічний бар'єр і можуть пригнічувати центральну нервову систему, спричиняти психомоторні порушення, сонливість, погіршення якості сну, симптоми похмілля наступного дня, коматозний стан і навіть смерть. Вони були пов'язані з аваріями при керуванні транспортними засобами. Навпаки, АГП II покоління є більш селективними до H_1 -рецепторів і позбавлені цих ефектів.

У 1980-х роках виникла проблема кардіотоксичності АГП. Деякі АГП I покоління (прометазин, бромфенірамін, клорфенірамін) можуть подовжувати інтервал QTc і при прийомі у великих дозах або передозуванні спричиняти аритмії. Астемізол і терфенадин також можуть подовжувати інтервал QT. Клінічно значущі серцеві ефекти біластину, цетиризину, левоцетиризину, ебастину, фексофенадину, лоратадину, дезлоратадину, мізоластину та рупатадину, навіть у разі застосування вищих доз, відсутні.

Через побічні ефекти та короткий період напіввиведення деякі АГП I покоління були вилучені з ринку за винятком кількох показань. Натомість у разі ХК показані АГП II покоління з обмеженим проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр, довшим періодом напіввиведення та легким дозуванням (табл.).

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНИХ ДОЗ АГП У РАЗІ ХК

Поточні настанови EAACI/WAO/GA²LEN рекомендують призначати АГП II покоління для лікування ХК, проте не дають вказівок, який АГП вибрати, через відсутність якісних клінічних випробувань з порівняння сучасних АГП у разі ХК. Автори цього огляду проаналізували результати 30 рандомізованих випробувань, загалом дані 5144 пацієнтів, серед яких 3992 особи отримували АГП II покоління в стандартній дозі, тоді як решта 1152 отримували плацебо для лікування ХК.

Усі плацебо-контрольовані дослідження доводять значну перевагу АГП II покоління в стандартній дозі над плацебо. При порівнянні різних АГП II покоління між собою їхні ефективність і безпека не відрізнялися в парах біластин 20 мг / левоцетиризин 5 мг, біластин 20 мг / фексофенадин 180 мг, левоцетиризин 5 мг / фексофенадин 180 мг (або ебастин 10 мг). Однак у 10 дослідженнях було продемонстровано, що рупатадин 10 мг переважає лоратадин 10 мг (а також цетиризин і левоцетиризин) у показниках безпеки, ефективності та покращенні якості життя. Біластин 20 мг є ефективнішим за левоцетиризин 5 мг. Левоцетиризин є ефективнішим, аніж лоратадин і дезлоратадин у стандартних дозах. Також перший препарат у парах порівняння олопатадин/рупатадин, олопатадин/левоцетиризин і цетиризин/фексофенадин є ефективнішим.

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДВИЩЕНИХ ДОЗ АГП І КОМБІНАЦІЙ АГП

Коли стандартні дози АГП II покоління недостатні для контролю симптомів ХК, наявні дані підтверджують стратегію збільшення дози АГП II покоління вчетверо з високою ефективністю та безпекою. Цей підхід застосовується до низки АГП II покоління, включаючи біластин, цетиризин, левоцетиризин, ебастин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, мізоластин і рупатадин. У міжнародній настанові EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI поєднання різних АГП II покоління не рекомендується, оскільки не є кращим, аніж підвищення дози того самого АГП у 4 рази. Попри це деякі дослідження показали, що комбінація різних АГП II покоління в лікуванні другої лінії може досягти порівнянної ефективності та безпеки з практикою збільшення доз АГП.

У дослідженні з вивчення комбінованої терапії двома АГП у стандартних дозах (левоцетиризин + ебастин порівняно з левоцетиризином) комбінована терапія виявилася ефективнішою. В інших дослідженнях підвищення дози одного з АГП мало тенденцію до кращих результатів, аніж додавання іншого АГП до лікування стандартними дозами. Ще в одному дослідженні підвищення дози одного АГП у 4 рази порівняно з комбінованою терапією чотирма різними препаратами не тільки продемонструвало значну перевагу в контролі симптомів ХК, але й не вплинуло на частоту побічних реакцій.

ФАРМАКОГЕНОМІКА АГП І БІОМАРКЕРИ АНТИГІСТАМІННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХК

Індивідуальні відмінності в ефективності та чутливості до АГП можна пояснити генетичним чинником. Фармакогеноміка – дослідження зв'язку між генетикою пацієнта та його реакцією на ліки, є перспективною для оптимізації антигістамінної терапії при ХК у майбутньому.

Також існує потреба в специфічних біомаркерах для прогнозування відповіді на АГП. У зв'язку з цим вивчаються специфічні клінічні та біохімічні маркери (тяжкість хвороби, асоційована індукована кропив'янка, рівні С-реактивного білка та D-димеру), які спрямовані на прогнозування відповіді на лікування АГП.

ВИСНОВОК

Основою лікування ХК є АГП II покоління, профіль ефективності та безпеки яких перевершують препарати I покоління. Знижений седативний ефект і вибіркова дія на гістамінові рецептори роблять АГП II покоління кращими варіантами для довгострокового лікування. На другій лінії терапії ХК застосовують підвищення дози АГП II покоління вчетверо.

Література

Xiang Y.K., Fok J.S., Podder I., Yücel M.B., Özkoca D., Thomsen S.F., Kocatürk E. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opin. Pharmacother.* 2024; 25 (5): 551-569. doi: 10.1080/14656566.2024.2345731.

ЦЕТРИН® ДІЄ В ЦЕНТРІ АЛЕРГІЇ*

З ЦЕТРИН® Ваші пацієнти отримують полегшення з самого початку терапії симптомів алергії³



- Максимальна концентрація цетиризину поблизу H1-рецепторів^{1,2}
- Біодоступність цетиризину не залежить від прийому їжі⁵
- 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: 11.08.2022. 2. J.-P. Tillement. Препарати H1-блокаторів з низьким об'ємом розподілення. [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: 11.08.2022. 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, псевдоефедрин, кетоназол, еритромицином, азитромицином, не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. Доступно за веб-адресою <https://www.drugs.com/pro/cetirizine.html>, дата звернення: 11.08.2022. 5. Згідно інструкції до медичного застосування таблеток Цетрин, яка не впливає на повноту його всмоктування. * 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. Клінічна 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 (2х 10), №30 (3х10) в блистерах. 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, Столицьке 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 ознайомтесь з повним текстом інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Таблетки Цетрин® протипоказані дітям до 6 років. На фото зображено дитину старше 6 років. CET-29-01-2024-6.2-01С.



НІКСАР®

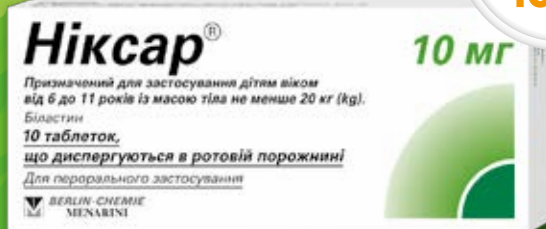
Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,*, 2, ++, 3}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



**1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹**

**1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²**



від 6 до 11 років¹



з 12 років²

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

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної (ідиопатичної) кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з новими переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурі Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. Лейпциг-штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Каліто ді Піве, 67100 П'явілла (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® заведеною Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М. ІА/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначеної в розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівняний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,3%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із порушенням або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з новими переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. А. Менаріні Мануфактурі Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезаходження. Віа Каліто ді Піве, 67100 П'явілла (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 16.05.2022 № 814 РП. ІА/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® заведеною Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. ІА/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1

1 - для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу; ** - для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу; *** - для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу.

ІА_1803-0227-2023_V1_Пінт. Затверджено 31.10.2023.

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

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**