

AllergyPractice

№ 2 (10) / 2025 • ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- V Бразильський консенсус з риніту (оновлення 2024 року)
- Алгоритми діагностики алергопатології: органоспецифічні проби з алергенами для фенотипування хронічних респіраторних захворювань
- Діагностика алергії на вкритих шерстю тварин

ЕРІУС®

ЕРІУС®
НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

ІННОВАЦІЙНИЙ* ПРЕПАРАТ ВІД АЛЕРГІЇ

24
ГОДИНИ

1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ —
ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ
СИМПТОМІВ АЛЕРГІЇ



ПОЧИНАЄ
ДІЯТИ ЗА
30 ХВ



НЕ ВПЛИВАЄ
НА КОНЦЕНТРАЦІЮ
УВАГИ¹



ПИЛ



ШЕРСТЬ



ПІЛОК

ДЛЯ
ДІТЕЙ

ЕРІУС

Дезлоратадин Сироп 0,5 мг/мл
протиалергичний засіб

24 години

СИМПТОМ
алергії



свербіж
сльозотеча
почервоніння
очей

набряк
та закладеність
чхання
свербіж
виділення
з носа

свербіж
гортани
та кашель

свербіж
висипання

свербіж
висипання

свербіж
висипання

свербіж
висипання

свербіж
висипання

свербіж
висипання

з 6
місяців



60 мл

ЕРІУС

дезлоратадин 5 мг
ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ
ЗАСІБ

10 таблеток

таблетки, вкриті плівковою оболонкою

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

ЦЕТРИН®



з ЦЕТРИН®

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

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

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

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН

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

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

Підписано до друку 09.05.2025 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 5 разів 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:

ПАМ'ЯТЬ

- 5 До 80-річчя від дня народження Бориса Михайловича Пухлика

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 30 Цетиризин у лікуванні хронічної кропив'янки: чи можна уникнути кортикостероїдів?
- 38 Більше, ніж симптоматичне полегшення: як Ріалтрис впливає на якість життя пацієнтів з алергічним ринітом
- 43 Респіраторна пилкова алергія: чи вона справді сезонна?
- 60 Алгоритм діагностики та лікування алергії на отруту перетинчастокрилих (оновлення 2024 року)

ЕКСПЕРТНА ДУМКА

- 10 Біластин – позитивний компаньйон пацієнта з алергічним ринітом

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 7 Алгоритми діагностики алергопатології: органоспецифічні проби з алергенами для фенотипування хронічних респіраторних захворювань
- 14 Діагностика алергії на вкритих шерстю тварин. Частина 1

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 17 Сучасний погляд на антагоністи H₁-рецепторів гістаміну в комплексному лікуванні алергічних захворювань
- 46 Фактор активації тромбоцитів як медіатор запалення: від досліджень до рутинної клінічної практики

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 20 Оновлення клінічних рекомендацій Всесвітньої алергологічної організації «Діагностика й обґрунтування лікування алергії на білки коров'ячого молока» (DRACMA): дієтотерапія при алергії на білки коров'ячого молока
- 34 V Бразильський консенсус з риніту (оновлення 2024 року). Частина 1

ALLERGYREVIEW

- 26 Роль монтелукасту в лікуванні астми у 2025 році
- 50 Оцінка ефективності та переносимості оригінального й генеричного препаратів монтелукасту натрію в базисній терапії пацієнтів з вірус-індукованими загостреннями бронхіальної астми

ДО 80-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ БОРИСА МИХАЙЛОВИЧА ПУХЛИКА



Б.М. Пухлик – відомий вітчизняний алерголог і фтизіатр, науковець, педагог. Він зробив величезний внесок у розвиток алергологічної та фтизіатричної служби України. За майже 50 років роботи на різних посадах ним надано ефективну лікарську та консультативну допомогу десяткам тисяч пацієнтів. Він є автором понад 400 наукових робіт, у тому

числі 16 монографій, 30 патентів на винаходи, понад 20 методичних рекомендацій, підручників і посібників. Учнями Бориса Михайловича є 1 доктор і 19 кандидатів наук. Він був членом редакційних рад численних фахових медичних журналів, зокрема «Українського пульмонологічного журналу», журналів «Астма та алергія», «Імунологія та алергологія», «Ринологія», «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», медичної газети «Здоров'я України» тощо. Протягом багатьох років входив до спеціалізованої вченої ради Д26.552.01 при ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», де надавав консультативну допомогу молодим науковцям. Також за роки роботи на кафедрі фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова виростив плеяду вчених, які сьогодні з успіхом продовжують наукову, викладацьку та лікувальну роботу в рідному університеті, а також у інших медичних і наукових закладах. Б.М. Пухлик був ініціатором створення наукових товариств імунологів, алергологів і спеціалістів з імунореабілітації; алергологів і фахівців з астми; Асоціації алергологів України. Останню протягом багатьох років очолював, віддаючи цій справі багато сил і уваги.

Борис Михайлович народився 11 травня 1945 року в м. Свердловську Ворошиловградської області (нині – м. Довжанськ Луганської області). У 1946 році родина переїхала до Житомира, де Б.М. Пухлик з успіхом закінчив середню школу. Постійно займався спортом, мав перший спортивний розряд з баскетболу, виявляв непогані музичні здібності, навіть як співак був лауреатом республіканського конкурсу, але вирішив стати лікарем. У 1963 році вступив на педіатричний факультет Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, який закінчив 1969 року. Був одним з найкращих студентів курсу, очолював інститутську самодіяльність, але за направленням разом з молодію

дружиною поїхав працювати в село, де поєднував посаду старшого лікаря протитуберкульозного санаторного закладу та педіатра дільничної лікарні. Саме тут в умовах сільської медицини зібрав матеріал для кандидатської дисертації з фтизіатрії, яку під керівництвом професора Б.А. Березовського захистив 1977 року. Як здібного організатора практичної охорони здоров'я його 1976 року було переведено на роботу до Вінницького обласного відділу охорони здоров'я. Пізніше Б.М. Пухлика було включено до резерву кадрів міністра охорони здоров'я й у молодого фахівця з'явилася перспектива стати керівником великого медичного закладу. Проте він вибирає науку та 1977 року за конкурсом обирається на посаду асистента кафедри фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова.

Вирішальною для долі Б.М. Пухлика в медицині та житті була зустріч з видатним подружжям – професорами О.С. Мамолатом і К.Ф. Чернушенком. Завдяки цьому практично відразу після зарахування до колективу кафедри починає цікавитися проблемами алергології. У 1980-1981 роках організовує проведення одного з наймасштабніших клініко-епідеміологічних досліджень у галузі алергології у Вінницькій області. На підставі матеріалів цього й інших досліджень Б.М. Пухлик на стику фтизіатрії та алергології 1985 року захистив докторську дисертацію на тему «Алергічні захворювання у хворих на туберкульоз». Після цього дослідження, котре стало наймасштабнішим на той час у світі, циклу відповідних публікацій і доповідей на наукових конференціях Бориса Михайловича визнають як провідного алерголога СРСР. Він, як фахівець у галузі алергології, бере участь у низці подібних досліджень у Хакасії, Бурятії, Киргизії, Білорусі, виступає майже на всіх конференціях і з'їздах імунологів і алергологів, які проводилися в СРСР. Усе це зумовило те, що надалі основні напрями його наукової діяльності були присвячені проблемам алергології, клінічної імунології та фтизіатрії. Ще в процесі виконання дисертаційного дослідження зусиллями Б.М. Пухлика вперше у світі організовується алергологічний кабінет на базі Вінницького обласного протитуберкульозного диспансеру.

У 1986 році брав активну участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. У 1988 році став ініціатором створення першої в Україні імунологічної лабораторії на базі Вінницької обласної дитячої лікарні. У 1990-1991 роках розпочинає друге клініко-епідеміологічне дослідження в галузі алергології у Вінницькій області, результати якого продемонстрували значне збільшення частоти алергічних захворювань у популяції дитячого та дорослого населення області, що дало

змогу говорити про потребу невідкладного вдосконалення алергологічної допомоги населенню України.

Крім наукової, Борис Михайлович продовжує активно займатися педагогічною й організаторською діяльністю. У 1991 році він обирається на посаду завідувача кафедри фтизіатрії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова, а 1992 року одним з перших в Україні відкриває курс клінічної імунології та алергології при цій кафедрі. Разом із професором Б.Й. Коганом створює лабораторію екологічної імунології та алергології при Центральній науково-дослідній лабораторії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова й імунологічний центр з алерго-імунологічною лабораторією на базі Вінницького обласного протитуберкульозного диспансеру. В імунологічному центрі до 1993 року було обстежено та проліковано близько 16 000 постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС. У 1993 році відкриває й очолює перше в Україні підприємство з виробництва препаратів алергенів для діагностики та лікування алергічних захворювань (ТОВ «Імунолог», м. Вінниця). Із 1997 року Борис Михайлович ініціює створення наукового товариства імунологів, алергологів і спеціалістів з імуно-реабілітації, а пізніше – Асоціації алергологів України з метою захисту інтересів, максимальної реалізації творчого потенціалу та соціально-правового захисту спеціалістів, зайнятих у галузі алергології. Був обраний першим президентом Асоціації алергологів України, на посаді якого працював до 2019 року.

Найважливішим досягненням Б.М. Пухлика, крім визначення поширеності алергічних захворювань в Україні, варто вважати створення вітчизняних препаратів діагностичних і лікувальних алергенів, перелік яких і аксесуарів до них налічує близько 200 найменувань, що є найбільшою номенклатурою в Європі. Серед них слід відзначити оригінальні форми алергенів для парентерального, перорального й інтраназального введення, два види компакт-ланцетів для виконання шкірних тестів з алергенами. Такі вироби, як драже для проведення алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ), оригінальні ланцети, набори для скринінгу, діагностики медикаментозної алергії, не мають прямих аналогів у світі. Борис Михайлович також створив або вдосконалив низку діагностичних і лікувальних технологій, яких раніше не було чи вони були нерозвиненими в Україні: шкірна діагностика медикаментозної алергії, прик-тест, пероральна й інтраназальна АСІТ. Саме за цикл праць «Технології діагностики і лікування алергічних захворювань органів дихання із застосуванням вітчизняних препаратів алергенів» Б.М. Пухлик у складі колективу авторів 2012 року став лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки. У 2013 році заснував приватний алерго-імунологічний центр «Клініка професора Пухлика», який сьогодні надає ефективну медичну допомогу пацієнтам алергологічного й імунологічного профілю.

Окремо слід відзначити багаторічну організаційну працю Бориса Михайловича з провідними алергологами України, його зусилля, спрямовані на розвиток алергологічної служби. Він дві «каденції» відпрацював як головний позаштатний алерголог Міністерства охорони здоров'я та багато зробив для подальшого розвитку алергології в Україні. У цьому напрямі Б.М. Пухлик постійно співпрацював із членом-кореспондентом НАМН України, професоркою К.Ф. Чернушенко, професорами М.М. Коваленко, Г.М. Дранніком, Л.О. Яшиною, О.І. Ласицею, які до нього керували алергологічною службою. Разом з академіком НАМН України, професором Д.І. Заболотним створив при ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, який став провідним алергологічним закладом в Україні. Вперше в Україні зусиллями очолюваних Б.М. Пухликом науковців і практичних лікарів створено й оновлено вітчизняні протоколи медичної допомоги хворим на алергічні захворювання, формуляри лікарських засобів і проекти відповідних стандартів. Він разом з колегами представляв алергологію України на наукових симпозиумах у 18 країнах світу.

На жаль, подальшу наукову, викладацьку та лікувальну діяльність Б.М. Пухлика загальмувала тяжка хвороба. Проте, навіть перебуваючи на лікуванні за межами країни, Борис Михайлович продовжував брати активну участь у житті алергологічної спільноти, займався публіцистичною діяльністю, яка відкрила для лікарів і науковців нові риси його таланту. Він підтримував спілкування з колегами, його доповіді та привітання неодноразово були представлені на професійних форумах.

23 липня 2022 року внаслідок тривалої тяжкої хвороби пішов із життя багаторічний завідувач кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Пухлик.

За цим переліком фактів приховується життя талановитого, енергійного, відданого своїй професії науковця, клініциста, організатора охорони здоров'я, викладача, прекрасної за душевними якостями людини. Він ознаменував собою цілу епоху в алергології та фтизіатрії, гідно продовжуючи справу своїх учителів і залишивши після себе учнів та однодумців. Борис Михайлович Пухлик назавжди залишається в нашій пам'яті.

**Правління Асоціації алергологів України
Колектив кафедри фтизіатрії
з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
Редакційна колегія журналу «AllergyPractice»**

АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГОПАТОЛОГІЇ: ОРГАНСПЕЦИФІЧНІ ПРОБИ З АЛЕРГЕНАМИ ДЛЯ ФЕНОТИПУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

На сьогодні лікувальні ефекти алергенспецифічної імунотерапії оцінюють за вираженістю симптомів. Водночас оцінювання клінічної симптоматики пацієнтів часто є недостатньо інформативним через високу індивідуальну варіативність щодо впливу алергенів докільля й відповідного тягара симптомів. Своєю чергою, органоспецифічні тести з алергенами та проби, як-от назальний, кон'юнктивальний або бронхіальний провокаційний тест, надають інформацію про індивідуальну клінічну реактивність і поріг реакції, а також щодо органоспецифічної ефективності активної сполуки, що застосовується.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ АЛЕРГОПРОБ

Органоспецифічні тести з алергенами призначені для контрольованого відтворення відповіді слизової оболонки дихальних шляхів на алерген [1]. Стандартизовані протоколи проведення назальних, кон'юнктивальних і бронхіальних проб з алергенами (НАП, КАП і БАП відповідно) нещодавно були опубліковані Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI) [2-4].

Зокрема, НАП слід контролювати шляхом поєднання оцінки симптомів та об'єктивного вимірювання прохідності носа (через акустичну ринометрію, максимальний назальний вдих тощо), тоді як позитивність установлюється за помірними змінами обох параметрів одночасно або за чіткими змінами принаймні одного параметра [2]. Граничні значення для помірних і чітких змін залежать від методу, який використовується для аналізу НАП (табл.) [5].

І навпаки, моніторинг КАП ґрунтується лише на загальній оцінці очних симптомів, яка охоплює почервоніння, свербіж, сльозотечу та хемоз. Пацієнти, котрі отримали ≥ 2 бали за почервоніння та свербіж або ≥ 5 балів за чотири симптоми після інстиляції алергену, вважаються позитивними [3].

Нарешті, моніторинг БАП залежить лише від параметрів функції легень. Зокрема, зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду на $\geq 20\%$ відносно вихідного рівня вказує на ранню бронхоспастичну реакцію та є показником позитивності [4].

Для діагностичних цілей під час НАП вводять одну разову дозу алергену, тоді як для КАП і БАП використовують концентрації, що прогресивно зростають [1].

Уведення одного алергену за сеанс зазвичай рекомендується для провокаційних тестів, хоча протокол, який містить до чотирьох алергенів за один сеанс, є також перевіреним для НАП [9]. Здебільшого добрий контроль астми (тест на контроль астми ≥ 20 балів)

ТАБЛИЦЯ. Рекомендовані порогові значення для різних методів моніторингу назального введення алергену

	Однозначно позитивний	Помірно позитивний
Суб'єктивний параметр		
Бал Лебеля	Збільшення на ≥ 5 балів	Збільшення на ≥ 3 бали
Оцінка Ліндера	Збільшення на ≥ 5 балів	Збільшення на ≥ 3 бали
Візуальна аналогова шкала	Симптоми ≥ 55 мм	Симптоми ≥ 23 мм
Оцінка тональних назальних симптомів	Збільшення на ≥ 5 балів	Збільшення на ≥ 3 бали
Об'єктивний параметр		
Піковий назальний вдих	Зниження потоку $\geq 40\%$	Зниження потоку $\geq 20\%$
Акустична ринометрія	Двобічне зменшення $\geq 40\%$ в об'ємі 2-6 см*	Двобічне зменшення $\geq 27\%$ в об'ємі 2-6 см*
Активна передня риноманометрія	Зниження потоку $\geq 40\%$ при 150 Па	Зниження потоку $\geq 20\%$ при 150 Па

Примітка. * Об'єм 2-6 см – площа, що відповідає простору між присінком носа та головою нижньої носової раковини в дорослих.

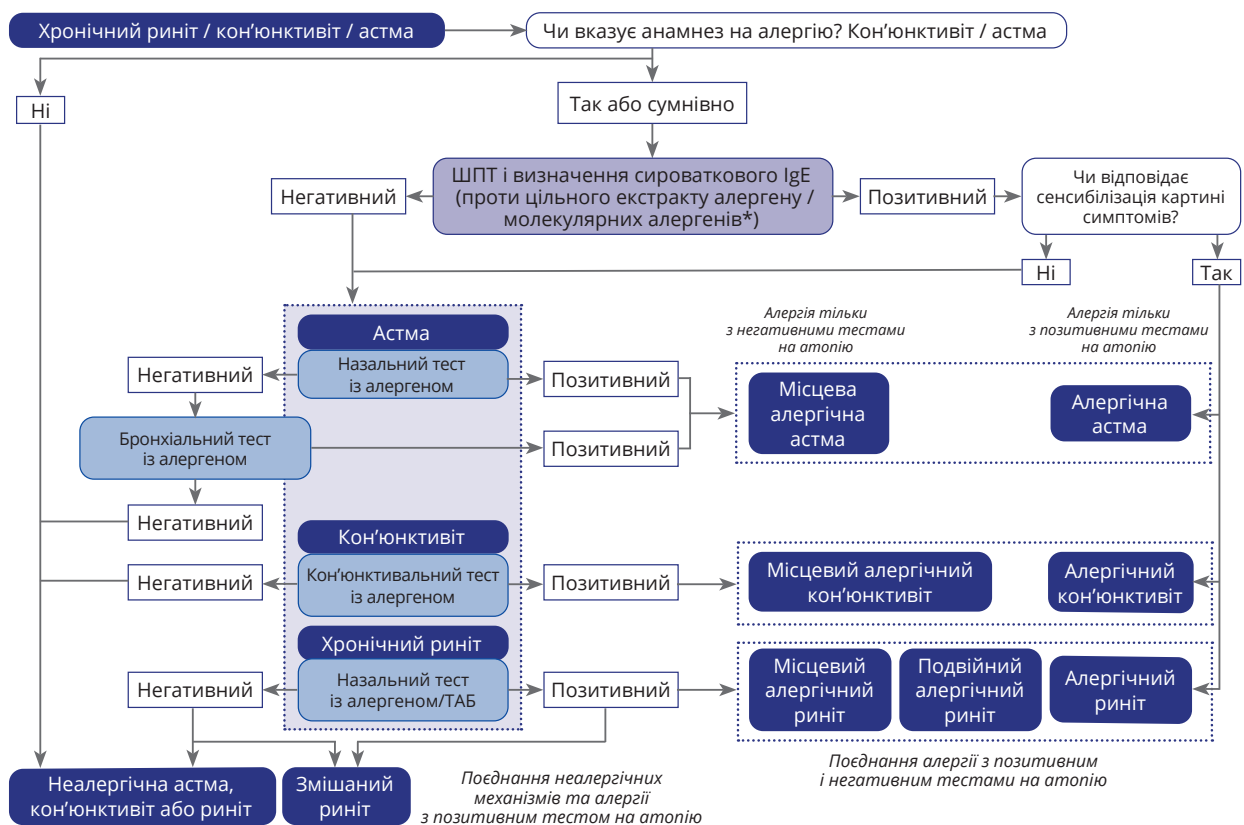


Рис. Діагностичний алгоритм для алергічних захворювань

*Примітка. * Визначати sIgE проти молекулярних алергенів слід лише в пацієнтів з позитивним ШПТ та/або виявленням sIgE проти всього алергенного екстракту.*

У всіх пацієнтів із хронічним ринітом, кон'юнктивітом і астмою потрібно ретельно зібрати анамнез. Якщо клінічні дані свідчать про їх алергічну етіологію, слід виконати шкірний прик-тест (ШПТ) та/або кількісно визначити наявність sIgE проти алергенного екстракту в сироватці крові (так звані тести на atopію).

Визначення sIgE проти окремих молекулярних компонентів алергенів також можна розглядати в пацієнтів з позитивними результатами попередніх тестів. Коли виявлена IgE-опосередкована сенсibiлізація відповідає картині респіраторних симптомів, у пацієнта можна діагностувати алергічний фенотип.

Навпаки, провокаційну пробу з алергеном слід виконувати в разі розбіжностей між клінічною історією хвороби та результатами тестів на IgE-опосередковану сенсibiлізацію (наприклад, пацієнт з неявною atopією або особа з atopією, чії симптоми не відповідають виявленій сенсibiлізації).

У пацієнтів з астмою на першому етапі можна виконати НАП, а потім – БАП у разі негативного результату попереднього тесту. Разом ці дослідження можуть сприяти діагностиці алергічної, локальної алергічної чи неалергічної астми або кон'юнктивіту.

В осіб з алергічним ринітом тест активації базофілів (ТАБ) може замінити НАП для оцінювання клінічної значущості IgE-опосередкованої сенсibiлізації. Навпаки, НАП усе одно буде потрібно для виключення/підтвердження алергічної етіології в пацієнтів з неалергічним ринітом, у яких результат ТАБ є негативним.

В осіб з алергічним ринітом НАП (або ТАБ) також може допомогти ідентифікувати подвійний алергічний фенотип захворювання (позитивна НАП з алергенами з іншими позитивними алерготестами й позитивна НАП до алергенів з негативними алерготестами) та змішаний його фенотип (позитивна НАП з алергенами з позитивними алерготестами й негативна НАП з алергенами з негативними алерготестами).

потрібен для НАП і БАП, тоді як для КАП існує більша гнучкість [1]. У будь-якому разі провокаційні проби алергенами мають проводитися навченим персоналом у клінічних умовах, обладнаних засобами для лікування бронхоконстрикції та проведення реанімації [1].

ЕТАПИ ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ЗА РЕСПІРАТОРНОЇ АЛЕРГІЇ

Діагностику респіраторної алергопатології слід починати з ретельного збору клінічного анамнезу,

з'ясовуючи сезонність, стійкість і тригери респіраторних симптомів, окрім наявності мультиморбідності алергії [2-4]. Якщо клінічний анамнез свідчить про алергічну етіологію або вказує на наявність алергії, то пацієнту слід виконати тести на atopію (шкірний прик-тест [ШПТ] і визначення сироваткового алергеноспецифічного імунoglobуліну E [sIgE]) [1].

У разі полісенсibiлізації до багатьох екстрактів алергенів кількісне визначення сироваткового sIgE проти молекулярних компонентів алергенів може допомогти розрізнити справжню сенсibiлізацію та перехресну реактивність [10].

І навпаки, якщо тести на atopію негативні, можна провести тестування з алергенами для визначення локальних фенотипів алергопатології (наприклад, локального алергічного риніту). Окрім того, в деяких осіб з atopією визначення sIgE проти молекулярних компонентів алергенів є недостатнім для уточнення розбіжностей між результатами тестів на atopію та характером респіраторних симптомів. У цьому разі тестування з алергенами може допомогти дослідити клінічну значущість сенсibiliзації та/або ідентифікувати супутню алергію за допомогою негативних тестів на atopію [2-4].

Слід зазначити, що пацієнти з хронічними назальними симптомами можуть страждати на подвійний алергічний риніт (поєднання алергії з позитивними та негативними тестами на atopію) або змішаний риніт (поєднання неалергічних механізмів і алергії з позитивними тестами на atopію) [6] на додаток до алергічного, місцевого алергічного та неалергічного фенотипів (рис.). Оскільки НАП безпечніша, до того ж її проведення займає менше часу, ніж ВАП [7], перший тест можна розглядати як оцінювання впливу алергену на слизову оболонку бронхів за підходом «об'єднаних дихальних шляхів» [8].

КЛІНІЧНЕ ВПРОВАДЖЕННЯ ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ АЛЕРГОПРОБ

Клінічне впровадження алергенних провокацій стикається з кількома проблемами, як-от дефіцит реагентів на основі алергенів, недостатня кількість підготовлених спеціалістів, а також політика

відшкодування та місцеві нормативні акти [1]. Цікаво, що рівень узгодженості між тестом активації базофілів (ТАБ) і НАП дуже високий для алергії з позитивними тестами на atopію (алергічний риніт і системний компонент подвійного алергічного риніту) [9].

З іншого боку, 25-75% випадків алергії з негативними тестами на atopію (локальний алергічний риніт і місцевий компонент подвійного алергічного риніту) пов'язані з позитивними результатами ТАБ [6, 9, 16-21]. Отже, ТАБ може впевнено замінити НАП для підтвердження клінічної значущості сенсibiliзації, а також заощадити значну кількість НАП для ідентифікації алергії з негативними тестами на atopію. Натомість НАП буде потрібною в разі негативних результатів ТАБ, щоб виключити/підтвердити алергічну етіологію в неатопічних осіб [9]. Слід зазначити, що ТАБ є зручнішою для пацієнта методикою, ніж НАП, і потребує періоду виведення протиалергічних препаратів.

Ідентифікація алергічних тригерів риніту, кон'юнктивіту й астми полегшить вибір кандидатів для алергенної імунотерапії. Крім тривалого ефекту при алергії з позитивними тестами на atopію, алергенна імунотерапія також може полегшити симптоми та покращити якість життя пацієнтів з місцевою респіраторною алергією [10, 22-28]. Застосування сироваткового sIgE проти молекулярних алергенів може допомогти у виборі складу алергенної імунотерапії в пацієнтів з atopією [10], тоді як ТАБ з молекулярними алергенами було запропоновано з тією самою метою для алергії з негативними тестами на atopію [17, 21].

Література

Sanchez-Torralvo D., et al. Algorithms in allergy: organ-specific allergen challenges for the phenotyping of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2025 Jan 8. doi: 10.1111/all.16470.

БІЛАСТИН – ПОЖИТТЄВИЙ КОМПАНЬЙОН ПАЦІЄНТА З АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

9-10 травня відбулася конференція «Життя без алергії International», що проводилася в змішаному офлайн-/онлайн-форматі.

У межах заходу виступив італійський алерголог, професор Університету Humanitas (м. Мілан) Джорджіо Вальтер Каноніка (Giorgio Walter Canonica), який присвятив свою доповідь лікуванню алергічного риніту (АР).



Професор Каноніка нагадав, що алергічна реакція розпочинається з миттєвої дегрануляції опасистих клітин під впливом імунoglobulinу E з вивільненням гістаміну, фактора некрозу пухлин- α , протеаз і гепарину. Наслідком цього процесу є розвиток чхання, свербіж та закладеності носа, кон'юнктивіту. У подальші кілька хвилин виділяються ліпідні медіатори алергії – простагландини й лейкотрієни, які в сукупності з умістом гранул опасистих клітин провокують бронхоконстрикцію та візінг. Згодом протягом кількох годин виробляються цитокіни, зокрема інтерлейкін-4 й інтерлейкін-13, які стимулюють вироблення слизу та залучення до патологічного процесу еозинофілів.

Незважаючи на всі досягнення медицини, АР залишається поширеним патологічним станом з високими витратами на лікування. За даними M. Savoure та співавт. (2022), поширеність АР в Америці становить близько 9%, в Африці – 10%, в Азії – 15%, у Європі – 19%. Утім, цій хворобі дотепер приділяють недостатньо уваги.

АР притаманний значний несприятливий вплив на якість життя. Зокрема, АР погіршує якість сну в 61% пацієнтів, настрій – у 60%, перешкоджає фізичній і соціальній активності в 49 та 38% пацієнтів відповідно, знижує робочу й навчальну продуктивність (у 35 та 20%), перешкоджає особистим стосункам у 31% пацієнтів (Baena-Cagnani C.E. et al., 2015). Що більшою є тривалість АР, то вираженішим – зниження якості життя за всіма доменами. Це має негативні наслідки не лише на кожного окремого пацієнта, а й на суспільство загалом. У Євросоюзі опосередкований несприятливий вплив АР на робочу продуктивність асоціюється із зайвими витратами в обсязі 30-50 млрд євро на рік (Bousquet J. et al., 2020).

АР тісно пов'язаний із бронхіальною астмою: близько 80-90% пацієнтів з астмою водночас страждають на АР. Неодноразово було продемонстровано,

що ефективне лікування АР зменшує кількість госпіталізацій із приводу бронхіальної астми, і навпаки: досягнення контролю над астмою неможливе без діагностики та лікування АР.

У ході діагностики потрібно з'ясувати, чи є АР інтермітентним (симптоми виникають <4 дні на тиждень <4 послідовні тижні на рік), чи персистивним (симптоми виникають ≥ 4 дні на тиждень ≥ 4 послідовні тижні на рік), а також визначити тяжкість хвороби. Після встановлення діагнозу та призначення лікування слід регулярно оцінювати інтенсивність симптомів і контроль хвороби (рис. 1; Klimek L. et al., 2024).

Нещодавнє дослідження встановило, що значними проблемами в лікуванні АР є неправильне користування препаратами для назального застосування та зловживання ними (Russo E. et al., 2023). Крім того, лікарі нерідко спостерігають недостатню прихильність до фармакотерапії АР. Водночас що вищою є прихильність, то кращого контролю за назальними й очними симптомами АР вдається досягти (Sousa-Pinto B. et al., 2025).

Оскільки в слизовій оболонці пацієнтів з алергічними хворобами спостерігається надмірна експресія H_1 -гістамінових рецепторів, основними препаратами в їх лікуванні виступають антигістамінні препарати (АГП). На початку минулої декади міцну позицію в спектрі засобів для лікування АР посіла нова молекула – біластин (рис. 2).

Численні дослідження продемонстрували здатність біластину зменшувати сумарну оцінку назальних симптомів після провокації аероалергенами, а також знижувати інтенсивність висипу при кропив'янці. Було неодноразово підтверджено, що біластин відповідає критеріям Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) й Ініціативи ARIA («АР і його вплив на астму») для медикаментів, які можуть застосовуватися при АР. Кількість публікацій, присвячених біластину, продовжує зростати, що демонструє значний науковий інтерес до нього.

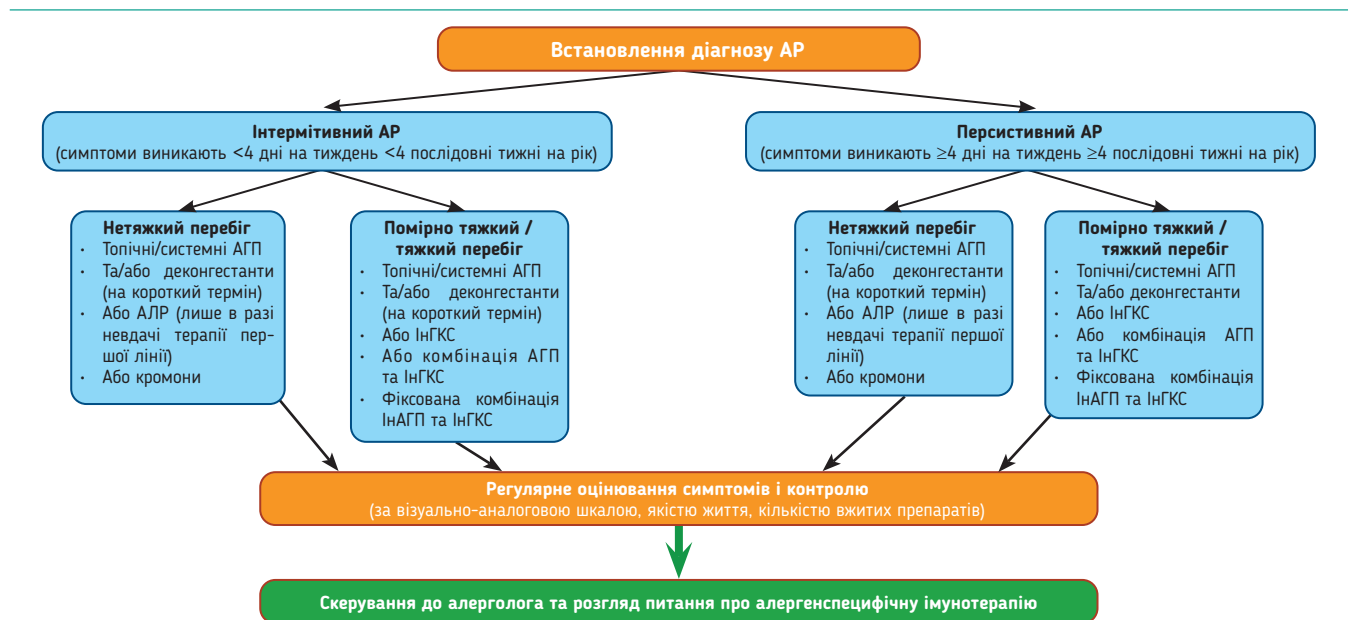


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів з АР

Примітки. АГП – антигістамінні препарати; АЛР – антагоністи лейкотрієнових рецепторів; ІНАГП – інтраназальні АГП; ІнгКС – інтраназальні глюкокортикостероїди.

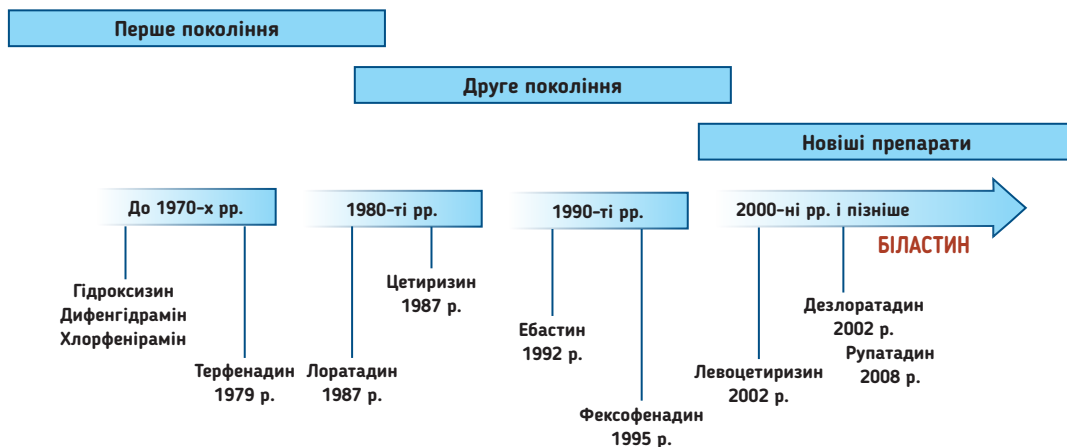


Рис. 2. Часова пряма створення АГП

За даними рандомізованого клінічного дослідження, біластин (20 мг/добу) є достовірно потужнішим за фексофенадин (180 мг/добу) в подоланні назальних симптомів АР: закладеності носа, чхання та нежитю через 14 днів терапії (рис. 3) (Singhal A. et al., 2024).

Метааналіз А. Abdelshafy та співавт. (2022) довів, що біластин є безпечним АГП, який знижує сумарну оцінку симптомів у пацієнтів з АР і хронічною кропив'янкою, а також зменшує асоційований із цими хворобами дискомфорт, покращуючи якість життя

пацієнтів. Біластину також властива здатність зменшувати вираженість очних симптомів АР: слезотечі, свербіж очей і почервоніння кон'юнктиви (Bartra J. et al., 2013).

Вибираючи оптимальний АГП, варто звертати увагу на такі критерії, як ефективність і безпека, відсутність седативного ефекту та впливу на психомоторну функцію, високі показники прихильності до лікування, відсутність негативного впливу на спосіб життя, здатність покращувати перебіг коморбідних

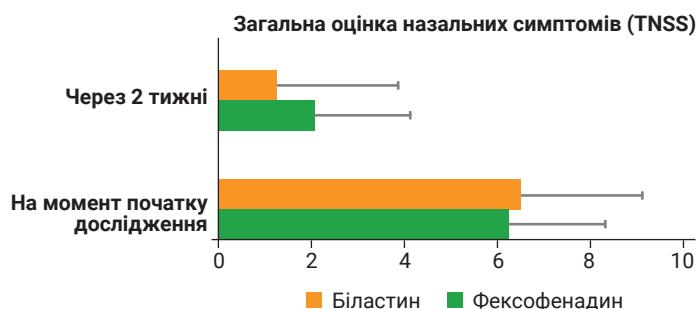


Рис. 3. Вплив біластину та фексофенадину на загальну оцінку назальних симптомів (TNSS)

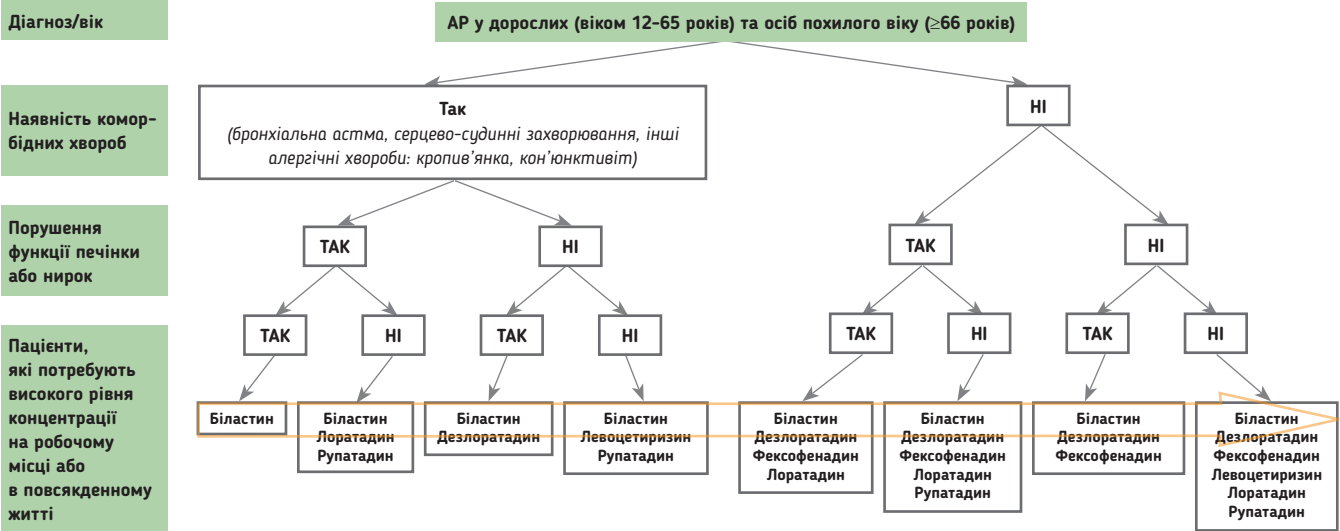


Рис. 4. Алгоритм лікування АР

хвороб, вартість. З огляду на ці критерії біластин можна вважати АГП вибору (рис. 4). Автори також наголошують на фармакоекономічній доцільності його застосування (Recto M. et al., 2017).

Сімнадцять експертів з різних країн Європи провели аналіз, у якому також дійшли висновку, що біластин посідає провідну роль у лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту (Church M.K. et al., 2023).

Клінічні дослідження показали, що кількість побічних ефектів біластину відповідає показникам плацебо, а позитронно-емісійна томографія підтвердила найнижчий рівень захоплення цим препаратом H_1 -гістамінових рецепторів у мозку порівняно з іншими АГП. Загалом біластин є високобезпечним для центральної нервової системи, оскільки не погіршує психомоторних функцій, не потенціює пригнічувального впливу алкоголю, не спричиняє сонливості (Church M.K. et al., 2011). Одноразові та повторні дози біластину в розмірі 40 мг не погіршують здатності керувати автомобілем, що дуже важливо в сучасному світі. У цьому аспекті біластин вважається оптимальним препаратом для водіїв, які потребують АГП, за співвідношенням користь/ризик (Jaregui I. et al., 2015).

Біластину також не притаманний негативний вплив на серцево-судинну систему: навіть су-протерапевтичні дози (100 мг) цього препарату

не спричиняють подовження інтервалу QT і морфологічних змін електрокардіограми, тобто не порушують процесів реполяризації міокарда (Tyl B. et al., 2012). Відмінний баланс ефективності та безпеки, властивий біластину, особливо важливий у тих випадках, коли для повного контролю пацієнти потребують доз, вищих за стандартні.

Варто зауважити, що біластин у дозі 20 мг/добу може безпечно застосовуватися в пацієнтів з нирковою недостатністю, хоча саме нирковий шлях екскреції є домінувальним для цього препарату.

Також біластин є безпечним для пацієнтів похилого віку й дітей. Зокрема, B. Majorek-Olechowska та співавт. (2025) продемонстрували безпеку застосування цього препарату в дозі 10 мг/добу в дітей віком 2-5 років з алергічним ринокон'юнктивітом чи хронічною кропив'янкою, а Z. Novak і співавт. (2016) дійшли висновку, що профіль безпеки та переносимості біластину відповідає такому плацебо.

Загалом ідеальний препарат для лікування АР має характеризуватися швидкою дією, високою ефективністю та відсутністю седативного ефекту. Біластин цілком відповідає цим критеріям, а також вимогам до препаратів для лікування АР, установленим EAACI/ARIA. Загальне досьє біластину представлено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Клінічне досьє біластину

Параметр	Характеристика біластину
Прицільний вплив на H_1 -рецептори	Висока селективність до H_1 -рецепторів; зумовлена цим низька кількість побічних ефектів
Відсутність афінності до інших рецепторів	Афінність до рецепторів інших медіаторів і амінів настільки низька, що нею можна знехтувати
Відсутність метаболізації	Відсутність печінкової (CYP450) або кишкової (CYP1A4, CYP3A4) метаболізації; можна призначати пацієнтам з дисфункцією нирок
Швидке всмоктування після перорального застосування	Максимальний ефект досягається через 1,3 години; період напіврозпаду – 14,5 годин
Ефективність за різних патологічних станів	Показаний при АР, алергічному ринокон'юнктивіті, кропив'янці
Відсутність занепокоєнь щодо кардіологічної безпеки	Не асоціюється з клінічно значущим подовженням інтервалу QT
Відсутня взаємодія з алкоголем	Немає порушення психомоторних функцій
Відсутність седативного ефекту чи перешкоджання когнітивній/психомоторній активності	Обмежена здатність до проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр; найнижче захоплення H_1 -гістамінових рецепторів мозку серед АГП

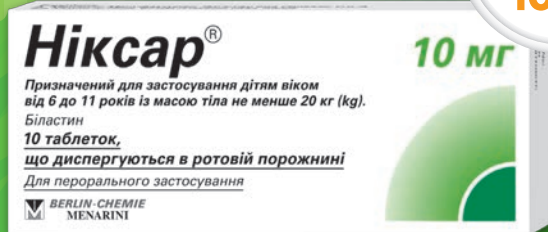
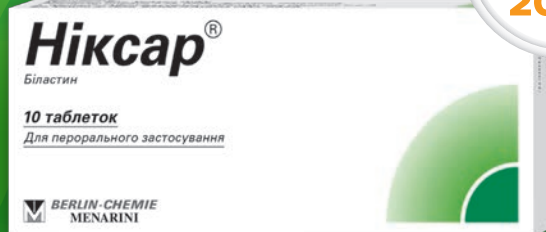


**Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹**



**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**

[illegible]

1. Інструкція для медичного застосування препарату НК-
+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг

Представництво «Борлім-Уомі/А. Монзівні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Батюшківська, 70. Тел: (044) 694 22 89



BERLIN-CHEMIE
MENABINI

ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЇ НА ВКРИТИХ ШЕРСТЮ ТВАРИН

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Діагностика алергії, в тому числі на вкритих шерстю тварин, не завжди є простою, оскільки дуже часто симптоми пацієнта не відповідають результатам діагностичних обстежень. Вибір методу діагностики має ґрунтуватися на індивідуальному підході, тобто забезпечувати якомога більш ранню діагностику та якомога менший стрес для пацієнта. Водночас варто враховувати вартість і доступність методу.

●● БАЗОВІ ДІАГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ ●● В АЛЕРГОЛОГІЇ

Алергодіагностика передбачає дві базові діагностичні стратегії: висхідну (bottom-up) і низхідну (top-down) (рис.). Звісно, не кожен клінічний випадок можна віднести чітко до тієї чи іншої моделі.

Низхідна діагностична модель передусім фокусується на симптомах, які привели пацієнта до лікаря. На підставі ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження лікар обирає діагностичні тести для тих окремих алергенів, які є найімовірнішими етіологічними чинниками хвороби. Першим обстеженням у цій моделі зазвичай є шкірні тести з екстрактами алергенів, що не дають змоги зрозуміти, які конкретно молекули/речовини запускають патогенез алергії та якої крос-реактивності слід очікувати. У цій моделі найбільше значення має досвід лікаря.

Висхідна стратегія розпочинається з максимально детального встановлення профілю специфічних алергенів конкретного пацієнта. Лише після цього

лікар збирає докладний анамнез на підставі концентрацій антигенспецифічних імуноглобулінів E (acIgE).

Нещодавно було запропоновано ще третю діагностичну модель: U-подібну молекулярну діагностику. Вона передбачає початок з поєднання клінічних даних з результатами молекулярних тестів і продовження діагностики зі врахуванням потенційної крос-реактивності. Молекулярна діагностика може передбачати виявлення окремих acIgE (синглекс) або великих молекулярних панелей (мультиплекс).

Основні алергологічні діагностичні тести представлено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Основні алергологічні діагностичні тести

In vitro	In vivo	Ex vivo
Загальний рівень IgE	Патч-тести	Тест активації базофілів
Рівень acIgE	Прик-тести	Тест активації опасистих клітин
Рівень IgE, специфічних до молекул алергенів (молекулярна діагностика)		Провокаційні проби

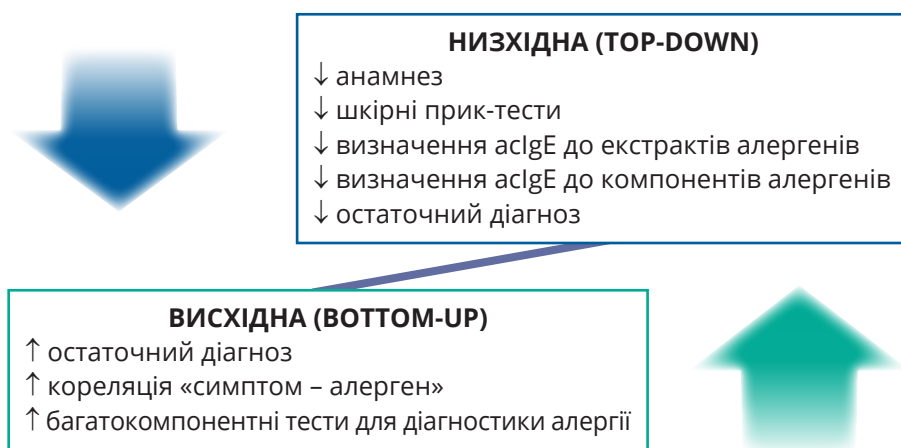


Рис. Застосування базових діагностичних моделей в алергології

Примітка: acIgE – антигенспецифічний імуноглобулін E.

Шкірні тести є найпоширенішими обстеженнями в алергодіагностиці. До них належать шкірні прик-тести, прик-тести з нативним алергеном (prick-by-prick), інтрадермальні тести та тести з епідермальними патчами.

Шкірні прик-тести проводяться в амбулаторних умовах і забезпечують результат упродовж 15 хвилин, але цей недорогий діагностичний метод має багато недоліків. Передусім він здатен лише підтвердити наявність асIgE до певного джерела алергенів у плазмі пацієнта, однак не здатен виявити, яка конкретно молекула (алергенний компонент) запускає патогенез алергії. Описано також значні відмінності в доступних у продажі екстрактах для прик-тестів, що може призводити до неточностей у результатах.

Велике значення має правильна підготовка пацієнта до цього обстеження, зокрема скасування фармакопрепаратів, які можуть вплинути на результат. У разі підозри на алергію на вкритих шерстю тварин з огляду на анамнез шкірні тести є хорошим вибором як скринінговий метод. Теоретично можна провести шкірні тести з конкретними алергенними компонентами, але для алергії на вкритих шерстю тварин такі реактиви відсутні.

Прик-тести з нативним антигеном (prick-by-prick) являють собою простий діагностичний метод, подібний до звичайного прик-тесту. Єдина відмінність полягає в тому, що спочатку той ланцет, яким проводитиметься прокол шкіри, контактує з антигеном (ним проколюють продукт, який спричиняє алергію, або занурюють у молоко). Протипоказання, обмеження й інтерпретація результатів відповідають параметрам для звичайних прик-тестів. У ході діагностики алергії на вкритих шерстю тварин перед прик-тестом з нативним антигеном ланцет слід потерти об шерсть тварини або, навпаки, спочатку зробити прокол, а потім потерти цю ділянку шерстю тварини. Значним недоліком цього методу є можливість забруднення шерсті алергенами з інших джерел.

Інтрадермальні тести переважно застосовуються для виявлення гіперчутливості до ліків та отрути перетинчастокрилих комах. У діагностиці алергії на вкритих шерстю тварин вони не застосовуються.

Нашкірні патч-тести мають ключове значення в діагностиці антитілонезалежної алергії, в основі якої лежить IV тип гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом. Зазвичай ці тести проводяться на шкірі спини, а за неможливості цього – на шкірі плеча чи стегна.

Найпоширенішим методом алергодіагностики *in vitro* є визначення асIgE. АсIgE можуть зв'язувати екстракти алергенів або алергенні компоненти (нативні чи рекомбінантні). Екстракти алергенів являють собою суміш різних молекул, включно з неалергічними. Склад цих екстрактів може відрізнятися залежно від нативного матеріалу, методу приготування

або особливостей зберігання. Визначення асIgE до екстрактів алергенів дають можливість встановити джерело алергену, але не потенційні перехресні реакції, що утруднює надання рекомендацій пацієнту. Подолати це обмеження можна за допомогою молекулярної діагностики із застосуванням алергенних компонентів, тобто молекул з відомим алергенним потенціалом. Багатокомпонентні тести дають змогу з'ясувати індивідуальний молекулярно-алергічний профіль пацієнта за одне обстеження.

У виявленні алергії на вкритих шерстю тварин успішно застосовується тест ImmunoCAP сингплплекс (32 параметри). Цьому методу властиві найвищі чутливість і специфічність, що робить його золотим стандартом діагностики. Він також застосовується як референсний метод для інших аналізів. Обираючи найімовірніші причинні екстракти й алергенні компоненти, слід ретельно зібрати анамнез і провести фізикальне обстеження. У разі клінічної підозри на гіперчутливість до якоїсь конкретної тварини мультиплексні тести є недоцільними для встановлення діагнозу, хоча вони можуть надати додаткову інформацію. Тест ImmunoCAP ISAC E112i включає лише алергенні компоненти (нативні та рекомбінантні), 16 з яких стосуються тварин, укритих шерстю. Більшість з них можна визначити окремо у складі тесту ImmunoCAP.

Тест активації базофілів є найсучаснішим методом діагностики IgE-залежної алергії. У сенсibilізованих осіб В-лімфоцити продукують асIgE, які зв'язуються з поверхневими рецепторами різних клітин, у тому числі базофілів. Унаслідок цього відбувається активація цих клітин з вивільненням умісту внутрішньоклітинних гранул. Базофіли можуть активуватися у відповідь на екстракти алергенів або алергенні компоненти. Застосування алергенних компонентів дає змогу виявити конкретну молекулу, відповідальну за симптоми гіперчутливості, та передбачити перехресні реакції, але водночас не дає можливості виявити алергію на інші молекули, включно з тими, які ще не були ізольовані та будуть присутні лише в екстрактах алергенів.

Тест активації базофілів застосовується для діагностики гострих негайних алергічних реакцій переважно на ліки, продукти й отруту перетинчастокрилих комах. Цьому методу притаманні дуже високі чутливість і специфічність; також він відіграє важливе значення в моніторингу імунomodulatory терапії. Наявні літературні дані вказують, що тест активації базофілів може доповнювати інші обстеження, зменшуючи гіпердіагностику алергії на собак, хоча ефективність і фармакоекономічна доцільність цього методу у виявленні алергії на шерсть тварин остаточно не доведені. Станом на тепер тест активації базофілів використовується в діагностиці цього виду алергії переважно в клінічних дослідженнях

і найчастіше стосується алергії на котів і собак. Очікується, що покращення стандартизації цього тесту, збільшення його доступності та зниження вартості зроблять його цінною альтернативою стандартним провокаційним пробам у діагностиці алергії на шерсть тварин.

Тест активації опасистих клітин є ще одним методом, покликаним удосконалити діагностику IgE-опосередкованих алергій і зменшити кількість хибнопозитивних результатів. У ході виконання цього тесту опасисті клітини, отримані від здорового донора та культивовані в стандартних лабораторних умовах, сенсibilізують сироваткою пацієнта. Після цього aсIgE, експресовані в сироватці, зв'язуються з рецепторами на поверхні опасистих клітин. На наступному етапі аналізу сенсibilізовані клітини стимулюють алергеном. Якщо плазма пацієнта містить IgE, специфічні до цього алергену, опасисті клітини активуються з розвитком дегрануляції. Перевагою тесту активації опасистих клітин над тестом активації базофілів є можливість використання свіжозамороженої плазми, яку можна безпечно транспортувати в лабораторні центри. Дані щодо застосування тесту активації опасистих клітин у діагностиці алергії на шерсть тварин відсутні.

Провокаційні проби являють собою інтравітальну оцінку відповіді окремих органів на причинні алергени. Залежно від природи алергена (харчовий, аероалерген, медикамент тощо) та симптомів пацієнта застосовуються різні шляхи введення цього алергена в організм: оральний, назальний, кон'юнктивальний, бронхіальний. Хоча провокаційні тести вважаються золотим стандартом у діагностиці алергії, їх проводять відносно рідко у зв'язку з високим ризиком розвитку побічних ефектів і значними затратами грошей і часу. Провокаційні проби не проводяться для пацієнтів, які мали анафілаксію у відповідь на причинний алерген, оскільки в цій ситуації ризик значно перевищує діагностичну цінність. Слід також зважати, що на результат тесту можуть вплинути препарати, які приймає пацієнт, а також



його хронічні та гострі хвороби. Зазвичай провокаційні проби застосовуються в разі суперечливих результатів інших алергологічних аналізів, а також як спроба з'ясувати, чи дало проведене лікування змогу сформувати толерантність до цього алергена.

Наразі стандарти проведення й інтерпретації провокаційних

тестів відсутні, а публікацій щодо застосування цього методу в діагностиці алергії на шерсть тварин надзвичайно мало. Імовірно, в цьому контексті найбільшу цінність матимуть назальні та бронхіальні провокаційні тести, оскільки більшість алергенів тварин є аероалергенами, а прояви алергії стосуються дихальної системи.

Золотим стандартом для провокаційних проб на аероалергени є проба в спеціальній камері, в якій формується контрольоване середовище з певною концентрацією аероалергена. Концентрація має бути досить високою для того, щоби спричинити алергічну реакцію незначної тяжкості; крім того, її потрібно підтримувати на стабільному рівні протягом кількох годин. Камера для провокаційних проб дає змогу одночасно провести провокацію симптомів з боку верхніх і нижніх дихальних шляхів, очей і шкіри. У ході обстеження доцільно провести суб'єктивну оцінку стану пацієнта й об'єктивні діагностичні тести (спірометрію, риноманометрію, лабораторні дослідження).

Hossenabaccus і співавт. описали три провокаційні методи виявлення алергії на котів: природне приміщення, де перебуває кіт, застосування камери для провокаційних проб і назальна провокаційна проба. Природний контакт із приміщенням, де перебуває кіт, відіграє важливу роль у виявленні алергічного риніту, асоційованого з алергенами котів. Такі приміщення зазвичай являють собою невеликі кімнати, в яких перебувають 1-2 стерилізовані коти з лотком чи без нього. Безпосередньо під час провокаційної проби коти перебувають у клітках усередині кімнати або вільно рухаються в ній. На жаль, стандартизувати такі кімнати дуже складно, що значно впливає на точність результату.

Література

Rosada T., Lis K., Bartuzi Z., Grześk-Kaczyńska M., Ukleja-Sokołowska N. Diagnostics of allergy to furry animals – possibilities in 2024. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13 (11): 3239. doi: 10.3390/jcm13113239.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА АНТАГОНІСТИ H_1 -РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У комплексному лікуванні різних алергічних захворювань широко застосовуються препарати, що блокують H_1 -рецептори гістаміну (H_1R). Серед великого кола таких препаратів сьогодні є можливість вибрати ті, котрі мають найвищу ефективність і одночасно найкращий профіль безпеки. Це особливо важливо за потреби збільшення дозування, або тривалого приймання, або призначення певним контингентам осіб. Ми проаналізували публікації 2024-2025 рр., знайдені в наукометричній базі PubMed. Результати свідчать на користь вибору серед антагоністів H_1R їхніх активних метаболітів другого покоління, як-от дезлоратадин. Із цим висновком узгоджуються й результати власних клінічних спостережень.

H_1R належать до родини рецепторів, подібних до родопсину, які пов'язані з G-білками. Ці рецептори експресуються в клітинах, що беруть участь у медіації алергічних реакцій та інших патологічних станів [16]. Тому антигістамінні препарати (АГП), націлені на H_1R [19], від моменту їх відкриття в 1940-х рр. стали широко застосовуватися в комплексному лікуванні алергічних захворювань [17]. Наприклад, у пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом та/або бронхіальною астмою, кропив'янкою з ангіоневротичним набряком або без нього можна досягти симптоматичного полегшення за допомогою АГП, кортикостероїдів (КС) і частково за допомогою антитіла до імуноглобуліну Е (IgE) омалізумабу [13].

АГП ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

У публікаціях за останній рік відзначається, що ефективне лікування алергічного риніту передбачає уникнення тригерних алергенів і використання фармакологічного лікування відповідно до рекомендацій ARIA. Ці методи лікування можуть охоплювати пероральні/інтраназальні АГП та/або назальні КС [1, 15]. Було продемонстровано, що АГП, інтраназальні КС, інгібітори лейкотрієнів та імунотерапія алергенами полегшують також спричинені алергічним ринітом симптоми порушення сну та розлади дихання уві сні [10].

Вивчено вплив комплексного лікування алергічного риніту на контроль симптомів бронхіальної астми

в пацієнтів з обома хворобами. У систематичний огляд було включено 33 рандомізовані контрольовані дослідження. Медикаментозні втручання містили АГП, КС і антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Їх ефективність порівнювалася з плацебо або звичайними ліками від астми [14]. Доведено, що значні поліпшення як об'єктивних, так і суб'єктивних показників астми спостерігалися частіше в дослідженнях із блокаторами H_1R , аніж у разі застосування інших груп лікарських засобів [14].

АГП ПРИ КРОПИВ'ЯНЦІ

У веденні хронічної кропив'янки завдяки співпраці пацієнтів, фахівців охорони здоров'я різних країн, правозахисних організацій і фармацевтичних представників було створено «хартію пацієнта», щоб визначити реалістичні та досяжні принципи медичної допомоги, на яку можуть розраховувати пацієнти. Серед основоположних принципів хартії центральне місце займають такі: «Я заслуговую на доступ до інноваційних методів лікування, що зменшують тягар хвороби на моє повсякденне життя»; «Я заслуговую на те, щоб бути вільним від небажаних побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням» [9].

Комплексне лікування хронічної кропив'янки здебільшого передбачає АГП, омалізумаб і циклоспорин [21]. На жаль, складна взаємодія імунних, неврологічних і психологічних факторів за цієї хвороби

призводить до того, що препарати демонструють варіабельну ефективність і часто пов'язані з побічними ефектами [21]. Щодо блокаторів H1R, то вирішення першої проблеми може бути досягнуте шляхом збільшення дози препаратів, а вирішення другої – шляхом застосування новішого їх покоління [11].

АГП ПЕРШОГО ПОКОЛІННЯ: НАСТАВ ЧАС ОСТАТОЧНО ПРОЩАТИСЯ

Незважаючи на те що клінічні настанови провідних національних і міжнародних організацій настійно рекомендують відмовитися від широкого використання АГП першого покоління, вони досі трапляються в практиці лікарів і навіть за інерцією в деяких навчальних матеріалах [5]. Проте, ґрунтуючись на комплексній оцінці моделей практики, поширеності та частоти небажаних клінічних явищ, аж до летального результату, особливо в дітей [18], науковці вважають, що, наприклад, дифенгідрамін досяг кінця свого життєвого циклу й у своєму класі терапії він становить відносно велику небезпеку для громадського здоров'я. Сучасні дані свідчать про те, що профіль несприятливих побічних ефектів дифенгідраміну вищий серед дітей і літніх людей. Це призвело до того, що такі країни, як Німеччина та Швеція, обмежують доступ до АГП першого покоління, а сучасні настанови пропагують використання АГП другого покоління та їхніх метаболітів. Науковці рекомендують, щоб дифенгідрамін більше не призначався широко та не був легкодоступним без рецепта [3]. Так само диметинден (краплі для перорального застосування) досі продається без рецепта, хоча токсична для дітей доза становить усього 0,5 мг/кг маси тіла [2]. При цьому серед побічних ефектів у разі застосування диметиндену в дітей, навіть у терапевтичних дозах, – епізоди нічного апное. Тому АГП першого покоління замінюються на АГП другого та третього покоління, які пов'язані з меншою кількістю побічних ефектів [18].

АГП НОВОГО ПОКОЛІННЯ: НОВА КЛАСИКА

Антагоністи H1R нового покоління, як-от (дез-) лоратадин, (лево-) цетиризин і фексофенадин, уже широко використовуються для лікування різноманітних алергічних станів, включно з ринітом, кон'юнктивітом, сінною лихоманкою та кропив'янкою. Ці препарати добре переносяться, ретельно протестовані й економічно вигідні [12]. Тому саме лоратадин і його активний метаболіт дезлоратадин, цетиризин і його енантіомер левоцетиризин, активний метаболіт фексофенадин отримали схвалення Управління США з контролю продовольства

та медикаментів (FDA) [16]. Нові дані, опубліковані за останній рік, підтверджують, що застосування перелічених препаратів є ефективним і безпечним [1, 15, 19, 20], навіть у тих випадках, коли для контролю симптомів може знадобитися збільшення дозувань (до 4 разів відповідно до чинних міжнародних рекомендацій з лікування кропив'янки) [8, 11, 20].

ІМОВІРНІСТЬ ПРОЯВУ ЗАЛИШКІВ ВПЛИВУ НА ЦНС У РІЗНИХ ПРЕДСТАВНИКІВ АГП ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ

Нові антагоністи H1R усе ж можуть частково проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр. Існують транспортери, які переносять їх назад у кров подалі від центральної нервової системи (ЦНС), а отже, обмежують несприятливі ефекти на ЦНС при використанні в розумних дозах [12], проте, очевидно, ці транспортери спрацьовують з різними молекулами по-різному. Це може бути одним з пояснень того, що в одних молекул залишки впливу на ЦНС проявляються більше, а в інших менше.

Нещодавно було проведено масштабне дослідження ймовірності прояву такого впливу в найбільш використовуваних АГП другого покоління, як-от цетиризин, лоратадин, левоцетиризин, дезлоратадин і фексофенадин. Для оцінювання зв'язку використовувалися коефіцієнт пропорційності звітності (PRR), χ^2 (хі-квадрат) і звітне співвідношення шансів (ROR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). ROR і PRR мають здатність до високої чутливості. Проаналізовано 43 815 випадків побічних реакцій, узятих з FAERS (системи звітності FDA про небажані явища) [7]. База даних FAERS підтримує програму постмаркетингового нагляду за безпекою FDA для всіх проданих лікарських і терапевтичних біологічних продуктів. Вона містить звіти про побічні явища, отримані FDA від виробників відповідно до нормативних вимог, а також звіти, отримані безпосередньо від споживачів і медичних працівників [6].

Проведений аналіз даних FAERS показав, що приймання фексофенадину було тісно пов'язане з головним болем. Пацієнти, які приймали цетиризин, зазнавали вищого ризику розвитку дистонії й антихолінергічного синдрому.

Левоцетиризин був тісно пов'язаний із седативними ефектами, як-от сонливість, гіперсомнія, сонний параліч і седація. Левоцетиризин частіше спричиняв седативний ефект порівняно з дезлоратадином і фексофенадином. Іще одним вартом уваги висновком було те, що зомління та змінений стан свідомості теж були пов'язані з прийманням левоцетиризину [7].

Прикметно, що левоцетиризин і цетиризин посіли два перші місця за частотою побічних явищ

у вигляді сонливості серед усіх досліджених препаратів. Зокрема, кількість повідомлень про виникнення сонливості при прийманні левоцетиризину становила 1276, при цьому ROR (95% ДІ) = 28,5 (26,7-30,3), PRR = 22,7, $\chi^2 = 26218,4$, тоді як у разі приймання, наприклад, дезлоратадину відповідні показники становили: N = 33, ROR (95% ДІ) = 6,1 (4,3-8,6), PRR = 5,8, $\chi^2 = 131,9$ [7]. Тобто левоцетирин має майже в 5 разів більший ризик виникнення сонливості, ніж дезлоратадин.

ВЛАСНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЗЛОРАТАДИНУ

Дезлоратадин належить до групи активних метаболітів АГП останнього покоління. У своїй клінічній практиці ми застосовували оригінальний препарат дезлоратадину – Еріус®, який дозволено для використання в Європейському Союзі [4], а також у США. Еріус® починає діяти вже за 30 хвилин, незалежно від приймання їжі. Один прийом на добу ефективно контролює основні симптоми алергії. Він не спричиняє

сонливості та не знижує уваги пацієнта при керуванні транспортними засобами, а також виконанні інших видів діяльності, що потребують підвищеної уваги. Тому ми рекомендували його для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом і хронічною кропив'янкою. Досвід застосування Еріус® протягом 5 років свідчить про досягнення очікуваного терапевтичного ефекту в усіх пацієнтів. Значущих побічних ефектів не спостерігалось, в тому числі за потреби застосування 4-кратної дози в разі лікування хронічної кропив'янки.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз публікацій 2024-2025 рр. підтвердив переваги АГП нового покоління, особливо їхніх активних метаболітів, серед яких завдяки високій ефективності й одночасно кращому профілю безпеки виділяється дезлоратадин.
2. Результати власних клінічних спостережень узгоджуються з даними світової літератури.

Література

1. 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.
2. Čechle M., Pelclová D., Tomáš N., Zacharov S. Dimetindene – is the minimum toxic dose for children too strict? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* Published online March 23, 2024. doi: 10.1111/bcpt.14005.
3. Clark J.H., Meltzer E.O., Naclerio R.M. Diphenhydramine: it is time to say a final goodbye. *World Allergy Organ. J.* 2025; 18 (2): 101027. Published 2025 Jan 25. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101027.
4. European Medicines Agency (EMA). Aeries (desloratadine) – EPAR product information. 26/06/2009 [updated: 05/03/2025; cited: 05.04.2025]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aeries>.
5. Farzam K., Sabir S., O'Rourke M.C. Antihistamines. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844215>.
6. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. Dates of Coverage: January 2004 – present. Update Frequency: Quarterly. Cited: 05.04.2025. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database>.
7. Hu W., Li H., Zeng L., et al. Data mining in FAERS: association of newer-generation H1-antihistamines with nervous system disorders. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2024; 25 (1): 95. Published 2024 Dec 18. doi: 10.1186/s40360-024-00822-x.
8. 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.
9. Maurer M., Albuquerque M., Boursiquot J.N., et al. A patient charter for chronic urticaria. *Adv. Ther.* 2024; 41 (1): 14-33. doi: 10.1007/s12325-023-02724-6.
10. Pagel J.M.L., Mattos J.L. Allergic rhinitis and its effect on sleep. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2024; 57 (2): 319-328. doi: 10.1016/j.otc.2023.09.003.
11. Schwab J., Stehlin J., Muller Y.D. Physiopathologie et prise en charge de l'urticaire chronique [Physiopathology and management of chronic urticaria]. *Rev. Med. Suisse*. 2025; 21 (912): 642-647. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.912.642.
12. Specht T., Seifert R. Repurposing of H1-receptor antagonists (levocetirizine, (des)loratadine, and fexofenadine) as a case study for systematic analysis of trials on clinical trials.gov using semi-automated processes with custom-coded software. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2024; 397 (5): 2995-3018. doi: 10.1007/s00210-023-02796-9.
13. Staubach P., Ghoreishi Y., Wagner N. Systemtherapie bei allergologischen Erkrankungen [Systemic treatment of allergies]. *Dermatologie (Heidelb.)*. 2025; 76 (4): 211-218. doi: 10.1007/s00105-025-05483-3.
14. Tameeris E., Bohnen A.M., Bindels P.J.E., Elshout G. The effect of allergic rhinitis treatment on asthma control: a systematic review. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2025; 35 (1): 4. Published 2025 Jan 17. doi: 10.1038/s41533-024-00408-4.
15. Tosca M.A., Trincianti C., Naso M., Nosrati V., Ciprandi G. Treatment of allergic rhinitis in clinical practice. *Curr. Pediatr. Rev.* 2024; 20 (3): 271-277. doi: 10.2174/1573396320666230912103108.
16. Unsal V., Oner E., Yildiz R., Mert B.D. Comparison of new second-generation H1 receptor blockers with some molecules; a study involving DFT, molecular docking, ADMET, biological target and activity. *BMC Chem.* 2025; 19 (1): 4. Published 2025 Jan 4. doi: 10.1186/s13065-024-01371-4.
17. Vandenberghe-Dürr S., Harr T., Vandenberghe 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.
18. Wallage H.R., Elliot M. Postmortem diphenhydramine blood concentrations in children. *J. Anal. Toxicol.* 2025; 49 (2): 129-133. doi: 10.1093/jat/bkaf084.
19. 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.
20. Wiecek 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 updosing help?]. *Dermatologie (Heidelb.)*. 2024; 75 (4): 281-288. doi: 10.1007/s00105-024-05315-w.
21. Yang S., Chen L., Zhang H., et al. Beyond the itch: the complex interplay of immune, neurological, and psychological factors in chronic urticaria. *J. Neuroinflammation*. 2025; 22 (1): 75. Published 2025 Mar 11. doi: 10.1186/s12974-025-03397-4.
22. 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.

ООНОВЛЕННЯ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ВСЕСВІТНЬОЇ АЛЕРГОЛОГІЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ «ДІАГНОСТИКА Й ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ НА БІЛКИ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА» (DRASMA): ДІЄТОТЕРАПІЯ ПРИ АЛЕРГІЇ НА БІЛКИ КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

Коров'яче молоко та молочні продукти є важливою частиною раціону дітей і дорослих в Україні й усьому світі. Висока поживна та гастрономічна цінність молока, значний уміст у ньому білків, жирів, вітамінів, макро- й мікроелементів у біодоступній формі, а також різноманіття молочних продуктів і страв з ними роблять молоко одним з основних щаблів харчової піраміди.

Проте останніми роками дедалі більш значущою для лікарів і пацієнтів стала тема непереносимості молока, в тому числі алергії на білки коров'ячого молока (АБКМ). Молоко є одним з мажорних алергенів у багатьох країнах, у тому числі в Україні. Алергія на коров'яче молоко може мати багато клінічних масок і проявлятися затримкою фізичного розвитку, порушеннями травлення, алергічними реакціями з боку різних органів і систем, а в найзагрозливіших випадках – анафілаксією. З іншого боку, тривале уникнення молочних продуктів може призвести до порушень нутритивного статусу пацієнтів. Тому питання діагностики та лікування алергії на коров'яче молоко, а також навчання й інформаційної підтримки пацієнтів щодо можливостей збалансованої безмолочної дієтотерапії та поступового розвитку толерантності до молочних білків є чимраз актуальнішими для лікарів багатьох спеціальностей. У цьому матеріалі подається стислий огляд оновлених клінічних рекомендацій Всесвітньої алергологічної організації (WAO) щодо дієтотерапії пацієнтів з АБКМ. Особливий акцент робиться на практичних порадах щодо впровадження елімінаційної дієти, читання етикеток харчових продуктів, поступового розвитку толерантності до молочного білка, вибору спеціальних дитячих сумішей

і складання поживного раціону для пацієнтів з алергією на коров'яче молоко.

АБКМ є одним з найпоширеніших типів алергії в ранньому дитинстві [1, 2]. За оцінками, АБКМ трапляється у 2% немовлят і 4,5% дітей [3]. Коров'яче молоко містить низку білків, з яких 80% – це казеїнові білки та 20% – сироваткові. Казеїни (Bos d8) є основними алергенами коров'ячого молока та включають чотири ізоформи: α -S1-казеїн (Bos d9), α -S2-казеїн (Bos d10), β -казеїн (Bos d11) і κ -казеїн. До сироваткових білків належать α -лактальбумін (Bos d4), β -лактоглобулін (Bos d5), імуноглобулін (Bos d7), бичачий сироватковий альбумін (Bos d6) і лактоферин [5].

АБКМ може проявлятися у вигляді IgE- та не-IgE-опосередкованих форм харчової алергії (табл. 1). Харчова алергія, не опосередкована IgE, поділяється на синдром ентероколіту, спричиненого харчовими білками (FPIES), проктоколіт, спричинений харчовими білками (FPIAP), ентеропатію, спричинену харчовими білками, й інші форми від легкого до помірного ступеня тяжкості. Важливо уникати гіпердіагностики та встановлювати діагноз не-IgE-опосередкованої АБКМ лише після проведення ретельного клінічного обстеження з огляду на харчовий анамнез, симптоматику, а в деяких випадках ендоскопічні та гістологічні дані [6-10].

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні прояви різних типів АБКМ

Механізм	IgE-опосередкована АБКМ	Не-IgE-опосередкована, клітинно-опосередкована чи змішана патофізіологія АБКМ
Симптоми	Шкірні: кропив'янка, ангіоневротичний набряк. ШКТ: набряк горла, біль і спазми в животі, блювання, діарея. Респіраторні: ринорея, чхання, ларингоспазм, кашель, бронхоспазм. Серцево-судинні: тахікардія, зниження артеріального тиску. Загальні: анафілаксія	Хронічна форма. Шкірні: екзематозні висипання. ШКТ: нудота, блювання, рефлюкс, біль у животі, діарея, мальабсорбція, ректальні кровотечі. Генералізовані: поганий набір ваги, труднощі у вигодовуванні, затримка росту. FPIES. ШКТ: блювання, біль у животі, діарея. Серцево-судинні: тахікардія, гіпотензія, гіповолемічний/дифузний шок. Загальні: блідість, млявість
Швидкість появи симптомів після їди	Від декількох хвилин до 2 годин	Зазвичай від кількох годин до кількох днів; виняток – FPIES (початок блювання протягом 2-4 годин)
Діагностика	Виявлення алергеноспецифічних sIgE за допомогою шкірного прик-тесту та серологічних тестів; проведення перорального харчового тесту	Розпізнавання симптомів, відповідь на діагностичну елімінаційну дієту (2-4 тижні); FPIES – відповідність діагностичним критеріям
Лікування гострих симптомів	Антигістамінні препарати, адреналін, інгаляційні бронхолітики, оксигенотерапія, внутрішньовенна інфузійна терапія	FPIES: регідратація (перорально або внутрішньовенно), ондансетрон (перорально або парентерально), разова доза кортикостероїдів за тяжких симптомів
Дієтичне лікування	Виключення молока з дієти, більшість пацієнтів може переносити коров'яче молоко після термічної обробки у складі випічки	Виключення молока з дієти; деякі пацієнти можуть переносити коров'яче молоко після термічної обробки у складі випічки
Епідеміологічний анамнез	Сприятливий, зазвичай діти переростають алергію до шкільного віку; діти, які демонструють алергічну реакцію на вживання запеченого молока, чи діти з піковим рівнем sIgE до БКМ >50 kUa/L, мають триваліший перебіг	Сприятливий, зазвичай діти переростають алергію у віці 1-3 років

Примітка: ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ЛІКУВАННЯ АБКМ

Лікування АБКМ полягає у виключенні з дієти коров'ячого молока та продуктів, що містять БКМ [11, 12]. Оптимальний план лікування АБКМ включає навчання пацієнтів та їхніх батьків навичкам читання етикеток продуктів, надання інформації про безпечні й поживні замітники молока, підбір гіпоалергенної дитячої суміші або альтернативних продуктів на рослинній основі, встановлення толерантності до термічно обробленого молока, а також моніторинг дієти та її впливу на ріст і розвиток дітей. Люди з АБКМ та члени їхньої родини мають знати, як виявляти та лікувати гострі тяжкі алергічні реакції.

Правила читання етикеток продуктів харчування

Важливо розуміти, що БКМ можна знайти не лише в молоці та молочних продуктах, а й у багатьох інших продуктах харчування. Продукти, які часто містять коров'яче молоко / БКМ, перелічені в таблиці 2. Медичні працівники мають надавати інформацію щодо маркування алергенів у продуктах харчування під час просвітницької роботи із сім'ями. Молоко вважається основним алергеном у більшості країн, і його вміст має бути вказаний на етикетках фасованих продуктів харчування. Наявність молока чи його похідних має бути вказана в списку інгредієнтів або в позначці «МІСТИТЬ / МОЖЕ МІСТИТИ».

ТАБЛИЦЯ 2. Правила читання етикеток і продукти, яких слід уникати

Молоко є основним алергеном у більшості країн, тому на етикетці молокозмісних продуктів має бути вказано «МОЛОКО». Шукайте «МОЛОКО» в списку інгредієнтів або в позначці «МІСТИТЬ / МОЖЕ МІСТИТИ». Уникайте продуктів, які містять молоко

Інші інгредієнти, яких треба уникати при АБКМ: вершкове масло, молочний жир, масляна кислота; пахта, молочна сироватка; казеїн; гідролізат казеїну; казеїнати (в усіх формах); твердий сир; сир кисломолочний; вершки; заварний крем; діацетил; топлоне масло, масло гхі; лактальбумін, лактальбуміну фосфат; лактоферин; лактоза; лактулоза; молоко (в усіх формах, включаючи згущене, похідні молока, сухе, козяче молоко та молоко інших тварин, незбиране, незжирене, молочний жир, молочний порошок, молочний білок); гідролізат молочного білка; Recaldent (CPP-ACP) у складі ремінералізувальних зубних паст, жувальної гумки; сичужний казеїн (Rennet-казеїн); сметана, порошок сметани; тагатоza, галактулоза; сироватка (в усіх формах); сироватковий протеїн, сироватковий білок; гідролізат сироваткового білка; йогурт

Інгредієнти та продукти, які МОЖУТЬ мати у складі молочний білок (шукайте «МОЛОКО» в списку інгредієнтів або в позначці «МІСТИТЬ / МОЖЕ МІСТИТИ»)

Штучний ароматизатор вершкового масла, сиру тощо; хлібобулочні вироби; карамельні цукерки, карамель; шоколад; молочнокислі закваски й інші бактерійні культури; ковбаси та сосиски, шинка, паштети, інші перероблені м'ясні продукти (молочний білок казеїн може використовуватися як згущувач); також зверніть увагу, що слайсери для нарізки продуктів у супермаркетах часто використовують як для м'ясних, так і для сирних продуктів, що призводить до перехресної контамінації; маргарин; нуга; консервовані тунець та інші рибні консерви (деякі виробники додають казеїн); деякі морепродукти (наприклад, устриці, інші молюски) можуть замочуватися в молоці для усунення неприємного «рибного» запаху; деякі замітники коров'ячого молока (наприклад, соєве, рисове молоко) можуть вироблятися на обладнанні, яке використовується також в обробці молока; деякі лікарські препарати можуть містити коров'яче молоко або його похідні (наприклад, лактозу)

Необхідний рівень уникнення молока

Важливо, щоб пацієнти з харчовою алергією розуміли, наскільки суворо їм потрібно уникати БКМ. Наприклад, пацієнти з FPIES у деяких випадках можуть уживати продукти з попереджувальним маркуванням (наприклад, «продукт МОЖЕ МІСТИТИ сліди молока»); також клінічне рішення щодо дозволу на вживання таких продуктів потрібно прийняти для пацієнтів з діагностованим еозинофільним езофагітом залежно від їхнього стану [15, 20]. Пацієнтам з іншими формами АБКМ може бути показане суворіше уникнення молока та його похідних [21].

Роль термічно обробленого молока в розвитку толерантності до БКМ

Високий відсоток дітей з IgE-опосередкованою алергією на коров'яче молоко переносить молочні інгредієнти, якщо вони піддаються значному нагріванню, наприклад у хлібобулочних виробках [25]. У своїй публікації 2008 року Nowak і співавт. дослідили реакцію 100 дітей з АБКМ на проведення пероральної харчової проби з термічно обробленим (запеченим) молоком; за відсутності алергічної реакції діти також отримували не оброблене термічно молоко [25]. 68 учасників дослідження продемонстрували толерантність до запеченого молока; 9 дітей добре перенесли як запечене, так і необроблене молоко; 23 пацієнти мали алергічну реакцію на запечене молоко. Більшість дітей, які мали негативну реакцію на необроблене молоко, добре перенесли вживання запеченого молока. У разі толерантності до БКМ у запеченому вигляді пацієнти з АБКМ демонструють вищі пороги реактивності, ніж загальна популяція дітей з алергією на молоко [26].

Зважаючи на значну поширеність АБКМ у дітей раннього віку, а також високу поживну цінність молока та його важливу роль у раціоні дітей, вироблення толерантності до БКМ може значно розширити дієту пацієнтів, забезпечити адекватне вживання нутрієнтів для їхнього росту й розвитку та зменшити занепокоєння батьків щодо випадкового потрапляння алергену в організм дитини [28]. Регулярне споживання запеченого молока може сприяти проактивнішому лікуванню АБКМ і більш ранньому введенню не обробленого термічно молока порівняно із суворою елімінаційною дієтою [30].

Для проведення пероральної харчової проби на БКМ є різні модифікації рецептів запеченого молока; найчастіше використовується стандартизований рецепт мафінів із запеченим молоком (випікаються в духовці за температури 180 °C протягом 30-35 хвилин), які містять 1,33 г молочного білка

на 1 порцію (табл. 3). Термічна обробка молочних білків у складі тіста з пшеничного борошна (в пшеничному матриксі) може відігравати певну роль у розвитку переносимості БКМ, зменшуючи їхній вплив на імунну систему кишківника [31]. Невідомо, як зміни в рецепті (наприклад, заміна звичайного пшеничного борошна на безглютенове, зменшення кількості борошна, зменшення часу випікання тощо) впливатимуть на імунну відповідь на БКМ. Тому використання стандартизованого рецепта мафінів із запеченим молоком для проведення пероральної харчової проби надає лікарю точнішу інформацію про те, наскільки пацієнт переносить молочний білок.

ТАБЛИЦЯ 3. Рецепт мафінів із запеченим молоком

Мафіни із запеченим молоком На 6 штук
Інгредієнти: 155 г пшеничного борошна 100 г цукру ¼ ч. л. (1,5 г) солі 2 ч. л. (10 г) розпушувача 240 мл молока 2 ст. л. (30 мл) рослинної олії 1 ч. л. (5 мл) ванільного екстракту 1 яйце (50 г) НЕ використовуйте яйце, якщо в дитини алергія на яйце Приготування: 1. Розігрійте духовку до 180 °C. Цей етап може зайняти 30-45 хвилин. Випікайте мафіни тільки в духовці, повністю розігрітій до 180 °C. 2. Вистеліть форму для випікання мафінів 6 паперовими формочками для мафінів. 3. Змішайте рідкі інгредієнти: молоко, рослинну олію, ванільний екстракт, яйце або заміник яйця (наприклад, 50 г банана). 4. В окремій мисці змішайте сухі інгредієнти (борошно, цукор, сіль, розпушувач). 5. Додайте рідкі інгредієнти до сухих і добре перемішайте, доки не утвориться тісто. Можуть залишитися невеликі грудочки. 6. Порівну розкладіть тісто в 6 підготовлених формочок для мафінів. 7. Випікайте 30-35 хвилин до золотистого кольору. Мафіни мають бути добре пропеченими, твердими на дотик і сухими всередині. Подавайте мафіни остудженими.
<i>Адаптовано за Leonard S.A., Caubet J.C., Kim J.S., Groetch M., Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015; 3: 13-23; quiz 4.</i>

Незважаючи на добру переносимість запеченого молока більшістю пацієнтів з АБКМ, у деяких публікаціях повідомляється про випадки непереносимості термічно обробленого БКМ, у тому числі з розвитком анафілаксії після пероральної харчової проби [34]. Імовірно, така реакція розвивається в дітей з високими рівнями казеїноспецифічних IgE-антитіл, а також високою реактивністю базофілів [33, 40]; однак наразі немає достовірних даних щодо кореляції певних рівнів sIgE чи результатів шкірних прик-тестів і розвитку алергічних реакцій, які дали би змогу спрогнозувати розвиток анафілактичної реакції на БКМ [35]. З огляду на можливі ризики рекомендується проводити пероральну харчову

ТАБЛИЦЯ 4. Чинники за та проти поступового введення молока в раціон методом «молочної драбини» в домашніх умовах

Чинник	«Молочна драбина» не рекомендується	«Молочна драбина» може бути розглянута для поступового введення БКМ у раціон
Вік	≥5 років	<5 років
IgE-опосередкована АБКМ	Анафілаксія в анамнезі	Немає даних щодо анафілаксії в анамнезі
Не-IgE-опосередкована АБКМ	Тяжкий перебіг FPIES із задокументованими гіпотензією, інфузійною терапією, госпіталізацією	Алергічний FPIAP; ентеропатія, індукована харчовими білками
Провокувальна доза	Низький поріг попередньої реакції на термічно оброблене та/або необроблене молоко, реакції на слідові кількості молока чи перехресно контаміновані продукти	Високий поріг попередньої реакції на термічно оброблене та/або необроблене молоко
Алергічна реакція на запечене молоко	Наявна	Вживання невеликої кількості запеченого молока безсимптомне
Бронхіальна астма	Субоптимальний контроль	Оптимальний контроль
Лабораторні тести	Позитивний результат шкірного прик-тесту; високий та/або щоразу вищий рівень специфічного сироваткового IgE до БКМ	Негативний результат шкірного прик-тесту або непідвищений рівень специфічного сироваткового IgE до БКМ
Комплаєнс терапії наявних у дитини хронічних захворювань (наприклад, за бронхіальної астми, екземи)	Поганий/субоптимальний	Адекватний
Спільні рішення батьків/опікунів	Батьки, опікуни й особи, що доглядають за дитиною, побоюються впроваджувати «молочну драбину» або не повністю розуміють цей підхід	Батьки, опікуни й особи, що доглядають за дитиною, розуміють підхід «молочної драбини» та прагнуть його впровадити

пробу із запеченим молоком під наглядом лікаря [36]. Також для пацієнтів і батьків має проводитися навчання щодо ідентифікації та лікування тяжких алергічних реакцій відповідно до Консенсусу щодо визначення тяжкості харчової алергії (DEFASE) [41].

Після успішного проведення пероральної харчової проби можна розглянути можливість повільного поступового збільшення кількості молочного білка в раціоні з постійним оцінюванням самопочуття, росту та розвитку дитини. Така система називається методом «молочної драбини». Таблиця 4 підсумовує чинники за та проти застосування «молочної драбини» для вироблення толерантності до БКМ.

Грудне молоко та спеціальні дитячі суміші в лікуванні АБКМ

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує виключно грудне вигодовування протягом перших 6 місяців життя. Близько 95% жінок, які споживають коров'яче молоко, можуть мати β-лактоглобулін у складі свого грудного молока; проте його кількість є незначною, в межах 1 нг/мл [42]. Для грудного годування більшості немовлят з АБКМ немає потреби обмежувати раціон матері. Необхідність відмови матері від коров'ячого молока дітей з IgE-опосередкованою алергією на коров'яче молоко слід оцінювати індивідуально [45, 47-49]. Відмова матері від коров'ячого молока під час грудного вигодовування може знадобитися для лікування деяких немовлят з не-IgE-опосередкованою АБКМ: приблизно в 5% немовлят із FPIES,

у 18-50% немовлят із FPIAP; відсоток дітей з еозинофільним езофагітом, які мають негативну реакцію на БКМ з молока матері, не з'ясований [45-47]. Якщо необхідно обмежити раціон матері, варто провести дієтологічну оцінку, щоб переконатися, що її дієта є збалансованою, а дієтичні добавки надаються в міру потреби [47].

Якщо немовлята не перебувають на грудному вигодовуванні або молока матері недостатньо, основою харчування мають бути спеціалізовані дитячі суміші. Наразі доступні такі типи спеціалізованих сумішей, як соєві дитячі суміші (негідролізовані), суміші на основі коров'ячого молока з високим ступенем гідролізу, суміші на основі рису (з високим ступенем гідролізу або частково гідролізовані), а також суміші на основі амінокислот.

Уміст макро- та мікроелементів у всіх сумішах для вигодовування дітей з АБКМ має відповідати вимогам керівних органів з контролю якості харчових продуктів і медикаментів (як-от EFSA та FDA), щоби споживання достатньої кількості будь-якої з цих сумішей задовольняло потреби немовлят у поживних речовинах та енергії. Медичні працівники можуть керуватися такими чинниками, як уміст лактози, осмоляльність і наявність загусників, для підбору суміші для вигодовування дітей з непереносимістю лактози, зривуванням та іншими симптомами з боку шлунково-кишкового тракту [63-65]. Основні характеристики сумішей, які можуть використовуватися для вигодовування немовлят з АБКМ, наведено в таблиці 5.

ТАБЛИЦЯ 5. Основні види спеціалізованих сумішей для вигодовування немовлят з АБКМ

Замінник грудного молока	Характеристики
Соеві дитячі суміші	Соеві білки не є структурно подібними до БКМ
Суміші на основі коров'ячого молока з високим ступенем гідролізу (eHF)	На основі гідролізованих молочних білків
Суміші на основі амінокислот (AAF)	Амінокислоти, отримані з немолочних джерел
Рисові гідролізати (з частковим або високим ступенем гідролізу)	Гідролізати на основі білків рису

Частково гідролізовані суміші на основі коров'ячого молока не рекомендуються для лікування АБКМ

Настанова WAO «Діагностика й обґрунтування лікування АБКМ» (DRACMA, 2023) надає такі умовні рекомендації щодо вибору спеціалізованих сумішей для немовлят з АБКМ:

- 1) суміші з високим ступенем гідролізу (на основі БКМ) або гідролізовані рисові суміші можна використовувати як перший варіант лікування дітей з IgE та не-IgE-опосередкованою АБКМ, якщо грудне вигодовування неможливе або недоступне;
- 2) амінокислотна суміш може бути другим варіантом;
- 3) соєві суміші можуть розглядатися як останній варіант;
- 4) суміші без пробіотиків або молочні суміші з високим ступенем гідролізу, що містять *Lactobacillus rhamnosus* (раніше *Lactobacillus rhamnosus*) GG, можуть використовуватися для немовлят з IgE або не-IgE-опосередкованою АБКМ.

Молоко інших ссавців

Використання молока інших ссавців (козине, овече тощо) не рекомендується для вигодовування дітей з АБКМ через високий рівень перехресної реактивності та проблеми з поживністю.

Альтернативні напої та продукти на рослинній основі

Алергологи, педіатри й дитячі гастроентерологи дедалі частіше стикаються з батьками, які вирішують годувати своїх немовлят і дітей раннього віку напоями на рослинній основі замість коров'ячого молока. Однак напої на рослинній основі є недостатньо поживними порівняно з дитячими сумішами або грудним молоком, особливо для дітей віком до 1 року. Негативними наслідками вживання напоїв на рослинній основі можуть бути затримка росту, білково-енергетична недостатність, електролітні порушення, утворення каменів у нирках і серйозний дефіцит нутрієнтів, включно із залізодефіцитною анемією, рахітом і цингою [78-81]. Комітет з нутриціології Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (NASPGHAN) нещодавно опублікував робочий лист [77], у якому зазначено, що для дітей віком до 1 року найкращою альтернативою коров'ячому молоку є спеціальні молочні суміші, що містять достатню кількість поживних речовин, як-от білок, кальцій, вітамін D та ін. У разі вживання рослинних замінників молока треба стежити, щоб вони забезпечували поживність, аналогічну коров'ячому молоку, з особливим акцентом на вміст білка. Також у цьому документі рекомендується проводити дослідження росту та мінералізації кісткової тканини в дітей раннього віку, які вигодовуються напоями на рослинній основі.

До рослинних замінників молока належать напої із сої, кокосу, мигдалю, рису, вівса, фундука, кеш'ю, волоського горіха, кунжуту, конопель, кіноа та багато інших (табл. 6). Ці напої відрізняються за складом поживних речовин і біодоступністю. При складанні раціону дитини важливо порівнювати поживний склад рослинних напоїв з коров'ячим молоком, особливо за вмістом білка, калорій, кальцію, вітаміну B₁₂, вітаміну D та йоду. Вміст жирів

ТАБЛИЦЯ 6. Харчова цінність деяких видів рослинного молока на 100 мл напою

Рослинне молоко	Калорії	Жири (г)	Білки (г)	Вуглеводи (г)	Харчові волокна (г)	Додані цукри (г)	Кальцій (мг)	Вітамін D (мкг)	Натрій (мг)	Вітамін B ₁₂ (мкг)
Вівсяне	34-68	0,6-4	0,8-3,4	4,6-10,5	0-0,8	0-7,2	51,1-194,1	0,8-1,9	56,1-173	0-1
Соеве	30-55	1,5-2,5	3-5,1	1,3-7,6	0-1,3	0-2,1	16,9-189,9	0-2,1	0-181,4	0-1,3
Мигдалеве	15-55	1-4,6	0,4-2,1	0,4-3,4	0-0,4	0-3	3-189,9	0-2,1	0-71,7	0
Фундукове	13-69	1,3-3,8	0-0,8	0,4-13,9	0-0,4	0-5,5	0-51,9	0-0,8	0-44,3	0
Із кеш'ю	11-55	0,8-4,2	0-1,7	0,4-3,4	0	0-2,1	6,3-189,9	0-1,1	0-63,3	0-1,3
Із волоського горіха	17-51	1,5-4,6	0,4-1,3	0,4-2,1	0-0,4	0-1,7	10,1-189,9	0-2,1	32,5-54,9	0
Кокосове	19-46	1,9-4,6	0-0,4	0,4-3,8	0-0,4	0-3	0-194,1	2,5	0-71,7	0-1,3
Рисове	30-51	1,1	0-0,4	4,6-9,7	0	0	12,7-164,6	2,5	0-16,9	0-0,3

Примітка. Якість білка та його біодоступність відрізняються від білків дитячих сумішей і коров'ячого молока.

ТАБЛИЦЯ 7. Джерела важливих поживних речовин, уживання котрих обмежене при елімінації коров'ячого молока

Кальцій	Збагачені кальцієм рослинні напої та продукти (в тому числі соєве молоко, тофу з кальцієм), рибні консерви з кісточками (сардини, лосось), фортифіковані сухі сніданки, мінеральна вода з високим вмістом кальцію
Вітамін D	Продукти, збагачені вітаміном D (зокрема напої на рослинній основі, сухі сніданки), жирна риба, печінка тріски, гриби, оброблені ультрафіолетовим світлом, яєчний жовток
Йод	Морські водорості, риба, яйця, фортифіковані зернові, йодована сіль
Білок	М'ясо, риба, птиця, яйця, горіхи, насіння, бобові
Жир	Рослинні олії, жирна риба, м'ясо, горіхи, насіння
Вітамін B ₁₂	Продукти тваринного походження та фортифіковані продукти харчування (сухі сніданки, збагачені вітаміном B ₁₂ напої, фортифіковані харчові дріжджі)

також украй важливий для дітей віком до 2 років. Окрім того, потрібно враховувати, що амінокислотний профіль рослинних напоїв відрізняється від БКМ, а біодоступність поживних речовин, доданих до напоїв на рослинній основі, є нижчою, ніж у коров'ячому молоці [77].

Для дітей, які достатньо й різноманітно харчуються, а також для дорослих можна розглянути можливість уживання напоїв на рослинній основі як заміни молока [82]. В ідеалі для дітей до 2 років коров'яче молоко замінюється спеціалізованими сумішами, але якщо вони недоступні, то рослинні замінники молока вводяться лише після оцінювання адекватності раціону.

Чинники, на які варто звернути увагу, щоб визначити, чи готовий малюк до переходу на рослинні замінники молока [83]:

- вік >1 рік;
- споживання різноманітної твердої їжі, багатьох видів продуктів з кожної харчової групи;
- отримання щонайменше $\frac{2}{3}$ енергії з різноманітної твердої їжі;
- споживання не більш як 2 порцій на день (1 порція = 240 мл) замінника молока чи йогурту;
- вживання їжі відповідної до віку текстури;
- отримання достатньої кількості білків, жирів і мікроелементів із твердих продуктів і замінників молока;
- відсутність труднощів з вигодовуванням, які можуть зменшити різноманітність раціону;
- відсутність діагностованого дефіциту мікроелементів;
- відсутність релігійних/культурних дієтичних вимог, які обмежують різноманітність раціону.

З метою запобігання дефіцитам поживних речовин при виключенні молочних продуктів потрібно збагачувати раціон іншими продуктами з високим вмістом аналогічних нутрієнтів. Альтернативні продукти харчування, багаті на важливі нутрієнти, що містяться в молоці, перелічені в таблиці 7.



ВИСНОВКИ

АБКМ є одним з найпоширеніших проявів харчової алергії в дітей раннього віку. Лікування алергії на коров'яче молоко передбачає елімінацію коров'ячого молока та молока інших ссавців, а також продуктів, що їх містять. Для найкращого результату пацієнти мають отримувати інформацію щодо правил читання етикеток і вибору продуктів харчування, навичок пошуку та приготування поживних альтернативних продуктів і складання збалансованої безмолочної дієти. Також мають підбиратися спеціалізовані гіпоалергенні молочні суміші для немовлят з АБКМ і вирішуватися потреба в уникненні молочних продуктів для матерів, які годують грудьми. Для дітей раннього віку індивідуально мають оцінюватися толерантність до термічно обробленого БКМ і можливість застосування методу «молочної драбини» для поступового розширення раціону. Необхідно проводити регулярний моніторинг росту та розвитку дітей, оцінку адекватності їхнього раціону віковим потребам, а також клінічну переоцінку з метою виявлення спонтанного вироблення толерантності до БКМ, оскільки в більшості випадків діти переростають алергію на коров'яче молоко до шкільного віку. Вкрай важливо навчати пацієнтів та їхніх батьків, як розпізнавати й надавати допомогу при розвитку гострих тяжких алергічних реакцій.

Література

Venter C., Ansotegui I., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – XVI – Nutritional management of cow's milk allergy. World Allergy Organization Journal. 2024; 17 (8): 100931. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100931.



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 МОНТЕЛУКАСТУ В ЛІКУВАННІ АСТМИ У 2025 РОЦІ

Монтелукаст уже понад 27 років схвалений для лікування бронхіальної астми (БА), зокрема БА, що супроводжується алергічним ринітом (АР).

У багатьох країнах він також показаний для лікування ізольованого АР.

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Монтелукаст блокує рецептори цистеїнілових лейкотрієнів Cys-LTR1, який відповідає за прозапальні ефекти цих сполук – основних ліпідних медіаторів запалення при БА, рівень яких у пацієнтів з БА чи БА й АР є вищим, ніж у здорових осіб.

Унаслідок блокади цих рецепторів монтелукаст інгібує один із двох ключових запальних шляхів, а саме той, що опосередковується 5-ліпоксигеназою. Цей шлях відповідає за підвищення судинної проникності, посилене вироблення бронхіального слизу, бронхоспазм, формування еозинофільного запального інфільтрату та ремоделювання бронхів. Важливо, що зазначений запальний шлях не пригнічується інгаляційними або системними кортикостероїдами (КС). Своєю чергою, біологічні засоби впливають на нього лише вибірково, залежно від препарату, та не забезпечують повного пригнічення.

ПЕРЕВАГИ АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ БА

Інгаляційні КС, які застосовуються в терапії БА, являють собою високоефективні протизапальні засоби широкого спектра дії. Проте численні дослідження *in vivo* й *in vitro* свідчать, що інгаляційні КС мають лише мінімальний вплив на вироблення цистеїнілових лейкотрієнів як у верхніх, так і в нижніх дихальних шляхах. Отже, застосування лише одного протизапального препарату для контролю БА часто є недостатнім і приблизно в 40% пацієнтів з астмою не вдається досягти повного контролю хвороби. У багатьох випадках контроль БА залишається утрудненим навіть у разі застосування комбінацій інгаляційних КС з β -агоністами тривалої дії або β -агоністами тривалої дії й антагоністами мускаринових рецепторів тривалої дії.

Варто підкреслити, що навіть у разі застосування біологічної терапії, яка ґрунтується на загальному аналізі фенотипів Т2- та не-Т2-астми, лейкотрієнозалежний запальний шлях не контролюється повністю.

Важливо, що антилейкотрієнові препарати приймаються у формі таблеток; це зазвичай є зручнішим для пацієнтів, ніж інгаляційна терапія, й забезпечує вищий рівень прихильності до лікування. Прихильність до терапії монтелукастом і частота повторного призначення цього препарату перевищують аналогічні показники для найпоширеніших інгаляційних комбінованих препаратів.

Інгаляційні препарати, незалежно від типу інглятора, пов'язані з ризиком помилок під час застосування. Тип інглятора лише незначно впливає на ймовірність таких помилок. Своєю чергою, пероральні форми значно рідше спричиняють похибки в прийманні ліків.

Близько 30-40% пацієнтів з БА мають надлишкову масу тіла чи ожиріння, що супроводжується порушенням механіки дихання. У цієї категорії хворих ефективність інгаляційних препаратів знижується. Через виражені екстрапульмональні обмеження інгаляційні ліки часто не досягають або майже не досягають периферичних відділів легень. Монтелукаст – єдиний безпечний препарат, який ефективно досягає периферичних відділів легень у пацієнтів з ожирінням. Схожа ситуація спостерігається у вагітних на пізніх термінах гестації, коли збільшена матка піднімає нижні відділи легень. Унаслідок цього відкладення інгаляційних препаратів у периферичних ділянках легень значно зменшується. У таких випадках монтелукаст може бути ефективною альтернативою. Препарат вважається безпечним для застосування під час вагітності незалежно від терміну гестації.

У багатьох країнах монтелукаст зареєстрований як засіб лікування АР. При лікуванні цього захворювання в комбінації з антигістамінними препаратами він демонструє ефективність, зіставну з інтраназальними КС.



МІЛУКАНТ

Монтелукаст

Таблетоване лікування
БА та АР шляхом
блокування лейкотрієнових
рецепторів дихальних
шляхів¹

СЕЗОННА УПАКОВКА ПРЕПАРАТУ
84
ТАБЛЕТКИ

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



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мілукант

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

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

Показання: пацієнтам від 2 років. Як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з 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. Поліпшення 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.

UA-MIL-001-AM-0225-P

Варто зазначити, що понад 90% пацієнтів з БА одночасно мають АР. Застосування монтелукасту в таких пацієнтів дає змогу контролювати й респіраторні, й назальні симптоми. Це значно підвищує ефективність контролю астми, покращує прихильність до лікування та знижує загальні витрати як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я загалом.

Слід окремо підкреслити високу ефективність монтелукасту в курців. Натомість ефективність терапії КС у цієї групи пацієнтів знижується приблизно на 50% порівняно з некурцями. Те, що паління не впливає на ефективність монтелукасту при лікуванні БА, має особливе значення, оскільки 35-50% пацієнтів з астмою є активними або пасивними курцями.

МОНТЕЛУКАСТ У ПЕДІАТРІЇ

У багатьох країнах препарат схвалений для лікування БА в дітей віком від 6 місяців. Наймолодші пацієнти отримують монтелукаст у формі гранул, старші діти – у формі жувальних таблеток, а підлітки – в таблетках, укритих оболонкою. Застосування препарату в педіатрії свідчить про відмінний профіль безпеки. Варто зазначити, що понад 15 років тому Польське товариство алергологів у своєму позиційному документі рекомендувало монтелукаст як препарат першої лінії при БА раннього дитячого віку.

Препарат широко застосовується в дітей як додаток до інгаляційних КС або як монотерапія в разі, коли пацієнт уже приймав інгаляційні КС у мінімально дозволеному дозуванні щонайменше протягом 3 місяців без появи симптомів у цей період.

Лейкотрієни вивільняються також під час бронхоспазму, індукованого фізичним навантаженням. Тому поява симптомів БА, спричинених фізичними вправами, потребує перегляду поточної терапії пацієнта. У багатьох випадках додавання антилейкотрієнових препаратів до схеми лікування дає змогу покращити контроль хвороби та підтримувати активний спосіб життя.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ МОНТЕЛУКАСТУ

У клінічних дослідженнях I, II та III фаз було продемонстровано, що препарат добре переноситься й не спричиняє серйозних побічних ефектів. Найчастішими скаргами пацієнтів були головний біль, висипання на шкірі або помірний діарея; інфекції верхніх дихальних шляхів траплялися рідко. Усі симптоми були самообмежувальними та не потребували припинення лікування.

У ході постмаркетингового моніторингу побічних реакцій не було зафіксовано значущих небажаних ефектів, за винятком поодиноких повідомлень

про нічні кошмари. Важливо зазначити, що зміна часу приймання препарату з вечора на ранок допомогла усунути ці явища.

У 2019 році було опубліковано дослідження, котре вказувало на майже дворазове зростання частоти побічних ефектів з боку центральної нервової системи (передусім агресії, нічних жахів і галюцинацій) на тлі монтелукасту порівняно з контрольною групою, яка не приймала препарат. Проте очевидним недоліком цього дослідження є відсутність оцінки наявності таких поведінкових розладів до початку приймання препарату, а також рівня контролю БА на момент включення в дослідження.

Інше дослідження, засноване на аналізі звітів про побічні ефекти, виявило підвищену частоту порушень сну в дітей молодшого віку, агресивної поведінки в підлітків і депресивних станів і суїцидальних думок у старших підлітків, які приймали монтелукаст. Однак цьому дослідженню не враховувалися супутні хвороби та психіатричний анамнез пацієнтів ані до початку, ані після завершення терапії монтелукастом.

Аналогічно результати дослідження, в якому брали участь близько 100 пацієнтів, значна частина з яких уже мала психічні порушення до початку лікування, виявилися складними для інтерпретації через конфлікт інтересів авторів і численні виправлення після публікації.

У 2020 році Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) видало попередження щодо потенційної загрози розвитку нейропсихіатричних симптомів на тлі приймання монтелукасту. Таке рішення базувалося на поодиноких повідомленнях про порушення психічного здоров'я, отриманих у процесі постмаркетингового нагляду в США, а також на слабко обґрунтованих дослідженнях. Водночас не було вказано, чи мали ці пацієнти попередні психіатричні діагнози. Також не проводився аналіз супутніх захворювань і медичного анамнезу.

Станом на сьогодні аналогічні попередження в США мають понад 400 препаратів, і ця кількість стрімко зростає. Європейська агенція лікарських засобів (EMA) наразі не вимагає внесення таких застережень у документацію щодо монтелукасту.

Починаючи з 2020 року було проведено низку досліджень щодо потенційного ризику розвитку нейропсихіатричних побічних ефектів у дітей і дорослих, які приймали монтелукаст. Масштабні аналізи даних медичних реєстрів не підтвердили зв'язку між застосуванням препарату та психічними розладами в жодній віковій групі (діти, підлітки, дорослі).

Наймасштабніше на сьогодні дослідження на підставі даних реєстрів охоплювало майже 30 тисяч пацієнтів і відстежувало їхній стан здоров'я протягом 1 року до початку й 1 року після початку терапії

монтелукастом. Було встановлено, що поширеність нейропсихіатричних подій залишалася стабільною в обох періодах. Отже, монтелукаст не може бути безпосередньо пов'язаний з розвитком клінічно значущих нейропсихіатричних ефектів (рис.).

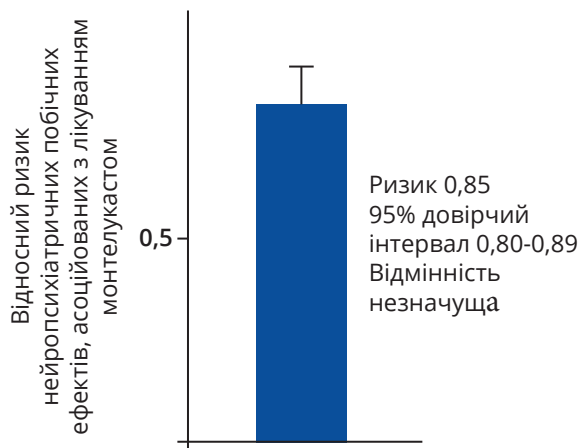


Рис. Відсутність асоціації застосування монтелукасту з підвищеним ризиком розвитку нейропсихіатричних побічних ефектів (депресії, суїцидальних думок, агресивної поведінки чи інших симптомів, що можуть потребувати призначення психіатричних препаратів)

Отже, зв'язок між застосуванням монтелукасту та психічними розладами, а також внесення попередження до медичної інструкції для застосування препарату, не мають раціонального наукового підґрунтя. Дані, які повідомляли про цей зв'язок, було отримано

з малих клінічних або обсерваційних досліджень зі значними методологічними недоліками. Ці випробування були спростовані якісно спланованим і проведеним дослідженням, яке охоплювало майже 30 тисяч пацієнтів.

Треба врахувати, що пацієнти з хронічними хворобами, як-от АР і БА, мають підвищений ризик розвитку поведінкових розладів, депресії та суїцидальних думок. Це має стимулювати лікарів усіх спеціальностей, зокрема дитячих алергологів, пульмонологів і терапевтів, до раннього виявлення таких поведінкових змін і своєчасного ініціювання відповідних діагностичних і терапевтичних утручань.

ВИСНОВКИ

Монтелукаст покращує контроль над астмою в пацієнтів, у яких не досягнуто достатнього контролю за допомогою інгаляційних КС або їх комбінації з β -агоністами тривалої дії. У педіатрії монтелукаст можна розглядати як альтернативу низькодозовим інгаляційним КС. Цей препарат особливо ефективний у курців, людей з ожирінням, вагітних і пацієнтів із бронхоспазмом, індукованим фізичними вправами.

Монтелукаст значно покращує контроль АР, а в комбінації з антигістамінними засобами має аналогічну інтраназальним КС ефективність. Монтелукаст має невелику кількість легких побічних ефектів, не призводить до психічних розладів і не порушує сну.

Література

Pawliczak R. Role of montelukast in asthma treatment in 2025. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2025; 12 (1): 42-45. doi: 10.5114/pja.2025.147954.

ЦЕТИРИЗИН У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ КРОПИВ'ЯНКИ: ЧИ МОЖНА УНИКНУФТИ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ?

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хронічна кропив'янка (ХК) характеризується типовим висипом та/або ангіонабряком, які тривають або спорадично виникають протягом щонайменше 6 тижнів.

Висип супроводжується інтенсивним свербіжем, самостійно зникає впродовж <24 годин і зазвичай щоденно рецидивує. У переважній більшості випадків ХК триває 2-5 років і спонтанно минає. Провідною скаргою пацієнтів з ХК виступає свербіж, який найчастіше спостерігається в ділянці спини, верхніх і нижніх кінцівок і нерідко супроводжується відчуттям тепла. ХК здатна спричиняти порушення фізичних функцій, емоційного стану та сну, а також провокувати втомлюваність і дратівливість, достовірно погіршуючи якість життя пацієнтів. На тлі ХК частіше, ніж у групі контролю, виникають такі психічні патологічні стани, як тривожність, депресії та соматоформні розлади (Yosipovitch G. et al., 2023).

ХК поділяють на хронічну індуковану кропив'янку, при якій симптоми виникають у відповідь на тиск або зміни температури, та хронічну спонтанну кропив'янку, при якій симптоми з'являються спонтанно. Патогенез хронічної спонтанної кропив'янки передбачає наявність автоімунного компонента, тобто утворення автоантитіл класу імуноглобулінів (Ig) Е або G. У разі обох ендотипів ХК відзначається активація опасистих клітин, яка призводить до вазодилатації, залучення запальних клітин і активації чутливих нервів (Yosipovitch G. et al., 2023).

Діагностика ХК має розпочинатися з ґрунтовного збору анамнезу. Тривалість і частота виникнення інтермітентних синдромів дають змогу встановити хронічний перебіг хвороби, а тривалість окремих епізодів висипань – запідозрити провідну ланку патогенезу. Зокрема, тривалість епізоду кропив'янки >24 години свідчить про переважання васкулярного компонента над вивільненням IgE. Детальне з'ясування тригерів кропив'янки (холод, тиск, сонячне опромінення, тепло, вібрація, контакт з водою тощо) дає можливість установити причини та різновид хронічної індукованої кропив'янки, яку слід підтвердити за допомогою провокаційних проб. Серед інших лабораторних досліджень проводяться загальний аналіз крові, визначення С-реактивного

білка, оцінювання печінкових ферментів, функції нирок і рівня тиреотропного гормону. За підозри на ятрогенну ХК слід скасувати потенційні причинні препарати та відстежити реакцію пацієнта (Westby E.P. et al., 2018).

Якщо уртикарна висипка зберігається >24 години, супроводжується гіперпігментацією, лущенням чи появою прозорих пухирів, артралгіями, гарячкою або не супроводжується свербіжем, варто провести диференційну діагностику. У таких випадках гістологічна оцінка та ретельна серологічна діагностика можуть допомогти відрізнити ХК від васкулітів, автоімунних бульозних уражень шкіри, побічних реакцій на фармакопрепарати (Sulk M. et al., 2023).

Для усунення симптомів ХК традиційно використовуються H₁-антигістамінні препарати (АГП). Для досягнення та підтримання повного контролю над ХК доцільно приймати АГП на постійній основі, а не за потреби (Lang D., 2022). Перевагу слід віддавати засобам другого покоління, оскільки вони селективно блокують периферичні рецептори, не спричиняючи центральних побічних ефектів, передусім седативного. За відсутності відповіді на стандартну дозу АГП сучасні рекомендації радять підвищувати дозу аж до чотирикратної, що значно збільшує ймовірність відповіді на лікування,

не спричиняючи водночас істотного зростання кількості побічних ефектів (Zuberbier T. et al., 2022; Podder I. et al., 2023).

Отже, покроковий підхід до лікування ХК передбачає старт зі стандартних доз АГП з підвищенням дози за потреби. За відсутності ефекту слід додати антагоністи лейкотрієнових рецепторів, циклоспорин А чи омалізумаб. Терапією порятунку виступають кортикостероїди (КС) (рис. 1) (Vestergaard C., Deleuran M., 2015). На першому кроці лікування контролю ХК вдається досягти <50% пацієнтів (Lang D., 2022), водночас збільшення доз АГП у 4 та більше рази зменшує потребу в засобах третьої лінії на 49%. На думку деяких авторів, межа в 4 стандартні дози не має достатньої доказової бази й дозу можна підвищувати навіть більш ніж учетверо (van den Elzen M.T. et al., 2017).

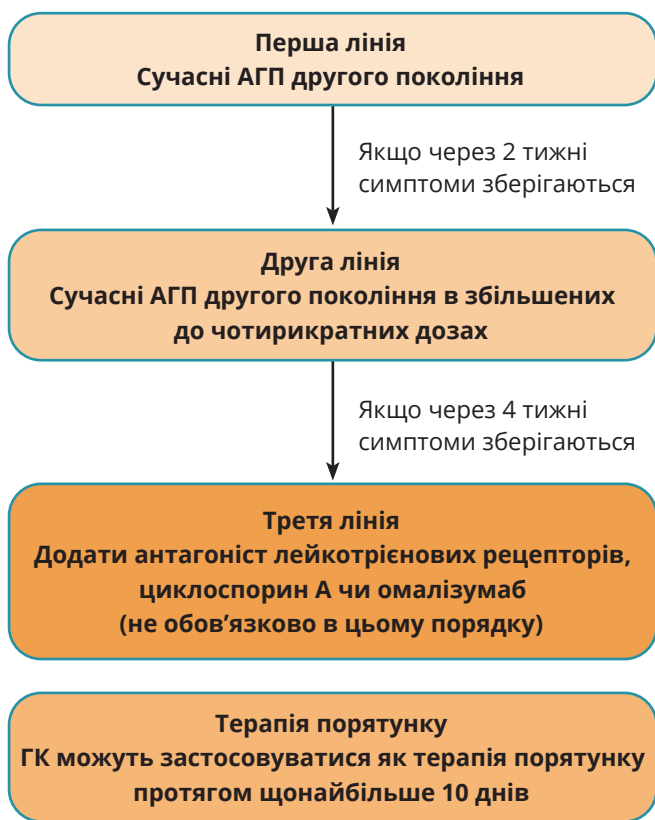


Рис. 1. Покрокова терапія ХК

Системні ГК реалізують свою дію завдяки протизапальному й імуномодулювальному ефектам. Відповідно до міжнародних рекомендацій EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (2022) у разі ХК системні ГК мають являти собою лише симптоматичну короткотермінову терапію, а не лікування першої лінії. Призначати їх дорослим слід у дозі 20-50 мг преднізону на добу до 10 днів. Така схема лікування використовується в разі загострень хронічної спонтанної кропив'янки для зниження тривалості й активності хвороби. Основними причинами обмеження терапії ГК виступає ціла

низка побічних ефектів ГК у разі довготривалого застосування, а саме стоншення шкіри, поява стрій, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, імуносупресія, гіперглікемія, остеопороз, ожиріння, порушення загоєння ран і дисбаланс емоційно-настроєвої сфери. Варто зауважити, що наявна доказова база свідчить: застосування системних ГК як першої лінії терапії хронічної спонтанної кропив'янки індукує резистентність до АГП та провокує синдром рикошету при кожному перериванні лікування стероїдними гормонами (Asero R. et al., 2024). За даними нещодавнього метааналізу, додавання системних ГК до лікування пацієнтів з ХК та низькою або середньою ймовірністю відповіді на монотерапію АГП покращує ефективність лікування на 14-15%, а в пацієнтів з високою ймовірністю відповіді на АГП – лише на 2,2%. Водночас системні ГК збільшують ймовірність виникнення побічних ефектів також на 15% (Chu X. et al., 2024).

У зв'язку з цим перед лікарями постає запитання: чи можливо уникнути призначення ГК, оптимізавши дозу сучасного неседативного АГП?

У цьому контексті увагу привертає цетиризин – метаболіт гідроксизину та представник другого покоління H₁-АГП, який успішно застосовується в клінічній практиці з 1989 року (Corsico A.G. et al., 2019). Цетиризин являє собою цвітер-іон, що може пояснювати деякі його характеристики, зокрема обмежений потенціал біотрансформації, низьку/середню ліпофільність, потужну здатність до зв'язування водню та незначне проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цетиризину властива дуже низька афінність до інших типів рецепторів (адренергічних, серотонінергічних, допамінергічних, мускаринових), у зв'язку з чим він є надзвичайно селективним антагоністом H₁-рецепторів гістаміну. Цей препарат також характеризується вищою ефективністю порівняно з терапевтичними дозами інших АГП, включно з лоратадином та ебастином. Тривалість дії цетиризину становить у межах 24 годин, піковий ефект спостерігається через 4-8 годин. Доказова база свідчить, що цетиризин не впливає на когнітивні властивості дорослих і поведінку дітей, а також на психомоторні реакції всіх вікових контингентів. Окрім того, цетиризину не притаманні небажані впливи на серцево-судинну діяльність, а саме відсутність подовження інтервалу QT, навіть у разі застосування по 60 мг на добу протягом тижня (Ghosh S. et al., 2025; Corsico A.G. et al., 2019).

Фармакокінетичний профіль цетиризину передбачає високий ступінь зв'язування з альбумінами сироватки, низький об'єм розподілу, незначне захоплення препарату тканинами мозку та низьку афінність до тканин з малим умістом жиру,

наприклад міокарда, що забезпечує незначну ймовірність кардіотоксичності. Низький об'єм розподілу зумовлює досягнення органів-мішеней у ефективній концентрації. Цетиризин швидко та потужно всмоктується з кишківника, має високу біодоступність і швидкий початок дії. На відміну від багатьох АГП другого покоління, цетиризин не підлягає метаболізму в печінці, а натомість екскретується із сечею в незміненому вигляді. Відсутність печінкового метаболізму забезпечує низький потенціал міжлікарських взаємодій і відсутність токсичних ефектів. Тривалість напіврозпаду цетиризину становить близько 10,5 годин, тому його можна застосовувати 1 раз на добу (Corsico A.G. et al., 2019).

За результатами кокранівського аналізу (73 дослідження, 9759 учасників), цетиризин у дозі 10 мг на добу повністю пригнічував кропив'янку в достовірно більшій кількості пацієнтів, ніж плацебо та фексофенадин. Застосування цього препарату в дозах 10 і 20 мг на добу не супроводжувалося збільшенням кількості побічних ефектів порівняно з плацебо (Sharma M. et al., 2014). За результатами чотиритижневого багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження, ефективність цетиризину в дозі 5-20 мг на добу еквівалентна гідроксизину в дозі 25-75 мг на добу, однак поширеність сонливості в групі цетиризину не відрізнялася від показників плацебо, а в групі гідроксизину достовірно їх перевищувала (Kalivas J. et al., 1990).

За даними I. Podder і співавт. (2023), у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою, які не відповідають на стандартне лікування АГП, рекомендовано застосовувати в підвищених дозах такі препарати, як цетиризин, левоцетиризин, біластин і фексофенадин. Натомість доказова база дезлоратадину й ебастину в цьому аспекті є дещо слабшою. Ефективність і безпеку збільшених доз у дітей було задокументовано лише для цетиризину та рупатадину.

Зважаючи на доказову базу сучасної парадигми збільшення доз АГП у разі резистентної до лікування ХК, застосування підвищених доз цетиризину – ефективного та безпечного АГП другого

покоління – може зменшити або навіть повністю усунути потребу в ГК й інших засобах третьої лінії.

За даними опитування пацієнтів з ХК, збільшення дози АГП до 2, 3 і 4 стандартних доз забезпечувало додаткове покращення ефекту лікування на 40, 42 та 54% відповідно. Кількість повідомлень про побічні ефекти достовірно не відрізнялася від цього показника для стандартних доз (рис. 2; Weller K. et al., 2011).

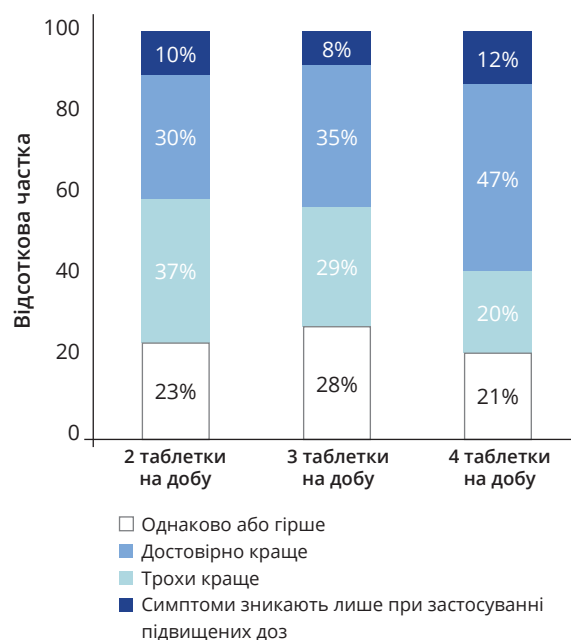


Рис. 2. Ефективність збільшення доз АГП за хронічної спонтанної кропив'янки

Літературні дані свідчать, що цетиризин залишається одним з найкращих варіантів терапії ХК, оскільки поєднує ефективність щодо симптомів, здатність покращувати якість життя пацієнтів, швидкість дії та безпеку. Застосування підвищених доз цетиризину дає змогу досягати контролю над симптомами в більшості пацієнтів без потреби застосування системних ГК. Отже, цетиризин заслуговує на ширше використання в клінічній практиці як базова терапія ХК, навіть у тяжких випадках.

Література

- Yosipovitch G., Biazus Soares G., Mahmoud O. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: a narrative review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2023; 13: 1647-1660. doi: 10.1007/s13555-023-00972-6.
- Zuberbier T., Bernstein J.A., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria guidelines: what is new? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150 (6): 1249-1255.
- 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.
- Vestergaard C., Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015; 6. doi: 10.1177/2040622315603951.
- Asero R., Calzari P., Vaienti S., Cugno M. Therapies for chronic spontaneous urticaria: present and future developments. *Pharmaceuticals*. 2024; 17 (11): 1499. doi: 10.3390/ph17111499.

6. Chu X, Wang J., Ologundudu L., Brignardello-Petersen R., Guyatt G.H., et al. Efficacy and safety of systemic corticosteroids for urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024 Jul; 12 (7): 1879-1889.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2024.04.016. Epub. 2024 Apr 18. PMID: 38642709.
7. Westby E.P., et al. (2018). Chronic urticaria: following practice guidelines. Available at: <https://www.skintherapyletter.com/urticaria/chronic-urticaria-following-practice-guidelines>.
8. Ghosh S., Debnath I., Bhunia S., Hazra S., Nandi S., et al. A review on mechanism of histamine mediated allergic reactions: therapeutic role, safety, and clinical efficacy of cetirizine in modern allergy and other diseases management. *Biomed. Pharmacol. J.* 2025; 18 (1).
9. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T., et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Mar; 125 (3): 676-682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047. PMID: 20226302.
10. Corsico A.G., Leonardi S., Licari A., et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidiscip. Respir. Med.* 2019; 14: 40. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6.
11. Okubo Y., Shigoka Y., Yamazaki M., Tsuboi R. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life. *Journal of Dermatological Treatment.* 2011; 24 (2): 153-160. doi: 10.3109/09546634.2011.608783.
12. Sharma M., Bennett C., Cohen S.N., Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Nov 14; 2014 (11): CD006137. doi: 10.1002/14651858.CD006137.pub2.
13. Lang D.M. Chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* 2022 Sep 1; 387 (9): 824-831. doi: 10.1056/NEJMra2120166.
14. Kalivas J., Breneman D., Tharp M., Bruce S., et al. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1990; 86 (6): 1014-1018. doi: 10.1016/S0091-6749(05)80246-5.
15. van den Elzen M.T., van Os-Medendorp H., van den Brink I., van den Hurk K., Kouznetsova O.I., et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin. Transl. Allergy.* 2017 Feb 14; 7: 4. doi: 10.1186/s13601-017-0141-3. PMID: 28289538; PMCID: PMC5309999.
16. 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 Mar; 16 (3): 44-50.
17. Sulk M., Albers C.C., Wulf M., et al. Hives but no urticaria – what could it be? *Allergo J. Int.* 2023; 32: 309-317. doi: 10.1007/s40629-023-00274-5.
18. Weller K., Ziege C., Staubach P., et al. H₁-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects – a retrospective survey study. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e23931. doi: 10.1371/journal.pone.0023931.

V БРАЗИЛЬСЬКИЙ КОНСЕНСУС З РИНІТУ (ООНОВЛЕННЯ 2024 РОКУ)

Частина 1

Переклала й адаптувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Розділи V Бразильського консенсусу з риніту розглядають накопичені знання й оновлення з тем анатомії та фізіології носа, фенотипів і ендотипів риніту, алергічний риніт (АР), чинники ризику та захисту при АР, клінічну картину, діагностичне оцінювання, супутні хвороби, а також найновіші досягнення в лікуванні цих станів.

АСПЕКТИ АНАТОМІЇ ТА ФІЗІОЛОГІЇ НОСА

Слизова оболонка носа виконує кондиціонувальну функцію: регулює температуру, зволожує й очищує вдихуване повітря. Підслизова основа містить серозні та слизові залози, розгалужену судинну й нервову мережу, компоненти клітинного та позаклітинного матриксу.

Правильна діагностика та своєчасне лікування риніту й інших захворювань, що спричиняють погіршення носового дихання, мають безпосередній стосунок до запобігання дисгармонії обличчя, а також неправильного прикусу зубів.

Риніт – це запалення слизової оболонки носа з характерними симптомами: свербіж, чхання, ринорея (передня або задня), закладеність носа. Назальні симптоми є неспецифічними та трапляються при різних фенотипах, пов'язаних з ринітом (табл. 1).

АР – IgE-опосередкована реакція гіперчутливості 1-го типу, що виникає внаслідок впливу алергенів у сенсibilізованої особи. Сучасна класифікація поділяє його за тривалістю симптомів на інтермітентний (<4 дні/тиждень і <4 тижні/рік) і персистивний (>4 дні/тиждень і >4 тижні/рік).

Ступінь тяжкості за візуальною аналоговою шкалою (0-10 балів):

- неконтрольований (>5 балів);
- частково контрольований (3-5 балів);
- контрольований (<2 бали).

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПІВ АР

При локальному АР специфічне тестування на IgE за допомогою шкірного тесту негайної гіперчутливості та кількісне визначення специфічного IgE в сироватці крові є негативними. Тобто в таких пацієнтів спостерігається лише місцеве (назальне) вироблення специфічного IgE. Золотим стандартом для підтвердження цього діагнозу є назальний провокаційний тест.

Іншим фенотипом є подвійний АР, коли пацієнт одночасно має місцеву реакцію до певного антигену та «системну» чутливість до інших антигенів.

Змішаний АР відповідає поєднанню АР з неалергічним ринітом (близько 30-50% пацієнтів з алергією мають назальні симптоми при впливі як алергенів, так і неалергічних тригерів). Основними неспецифічними агентами є перепади температури, тютюновий дим, парфумерія та мийні засоби.

Неалергічний риніт охоплює групу різноманітних патофізіологічних станів, що спричиняють розвиток риніту за класичним запальним шляхом, нейрогенним шляхом або іншими невідомими шляхами.

Професійні риніти не завжди мають алергічну етіологію, а неалергічними механізмами є подразнення або вдихання агресивних продуктів, які можуть призвести до утворення виразок і перфорації перегородки носа.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація риніту

Алергічний риніт	Інфекційний риніт	Неалергічний риніт
• «Системний» (з виявленою системною сенсibilізацією) • Локальний (локальне вироблення IgE) • Подвійний/комбінований (системна сенсibilізація до одного алергену, місцева – до іншого) • Змішаний (поєднання з неалергічним ринітом)	• Вірусний (риновіруси, аденовіруси, віруси грипу, парагрипу та ін.) • Бактерійний (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> та ін.) • Грибковий	• Медикаментозний (нестероїдні протизапальні препарати, адреноблокатори, інгібітори фосфодіестерази, ангіотензинперетворювального ферменту, деконгестанти) • Неалергічний еозинофільний риніт • Професійний • Подразнювальний • Гестаційний • Гормональний (за гіпотиреозу) • Харчовий (від гострих спецій) • Алкогольний • Віковий, атрофічний • Синдром порожнього носа • Автоімунний, гранулематозний і пов'язаний з васкулітом

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ АР

Аероалергени провокують зміни в епітеліальному бар'єрі слизової оболонки носа, активацію дендритних клітин, які презентують пептиди алергенів наївним CD4⁺ Т-клітинам, ініціюючи реакцію сенсibilізації до антигену, що характеризується виробленням інтерлейкінів (IL-4, IL-5, IL-13 та IL-31). Ці цитокіни сприяють диференціації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, які виробляють алергеноспецифічні IgE, що зв'язуються з високоафінними IgE-рецепторами (FcεRI), розташованими на мембрані тучних клітин і базофілів. Ці процеси формують пул Th2 клітин пам'яті й алергеноспецифічних В-клітин.

Повторний вплив алергену сприяє зшиванню специфічних молекул IgE з рецепторами FcεRI, що призводить до дегрануляції тучних клітин і базофілів, вивільнення гістаміну й новоутворених медіаторів (простагландини, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів). Це зумовлює розвиток алергічної реакції з вазодилатацією та запальним інфільтратом.

Також при АР відбувається порушення епітеліального бар'єра через протеолітичну активність алергенів: наприклад, унаслідок протеолітичної активності Der p 1 (алерген *Dermatophagoides pteronyssinus*) або впливу серинових протеаз грибів (*Alternaria spp.*). Окрім впливу алергенів до змін епітеліального бар'єра призводять проживання в міських регіонах, забруднення повітря, пасивне тютюнопаління.

❖ Оксид азоту (NO)

Підвищені рівні NO спричиняють запалення дихальних шляхів, продукування вільних радикалів, гіперреактивність бронхів і гіперсекрецію слизу, підвищення судинної проникності та зниження циліарного ритму, що призводить до порушення тканин. Визначення видихуваного NO є хорошим діагностичним інструментом, який дає інформацію про фенотип/ендотип хвороби та відповідь на лікування.

❖ Мікробіом

Зібрано значні докази захисного ефекту мікробного різноманіття щодо розвитку респіраторної алергопатології. Характерними змінами при АР є: зниження різноманітності мікроорганізмів і зменшення кількості бактерій роду *Firmicutes* (виробників бутирату, який сприяє цілісності епітеліального бар'єра, диференціації макрофагів і розвитку регуляторних Т-клітин). І, навпаки, збільшення кількості спірохет, пептострептококів, актинобактерій, стафілококів, превотел, клібсіел. Довкілля також має вплив на мікробіом.

❖ Концепція спільних дихальних шляхів

Часта коморбідність АР, астми та риносинуситу (РС) зумовила формулювання гіпотези інтегрованих (спільних) дихальних шляхів. Запропоновано кілька механізмів для пояснення взаємодії між захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів:

1. **Зміна вентиляційних патернів:** дисфункція носа призводить до ротового дихання, поганого кондиціонування повітря, що надходить у дихальні шляхи, збільшення ризику розвитку астми.
2. **Системна абсорбція медіаторів запалення:** медіатори, що виробляються у верхніх та/або нижніх дихальних шляхах, системно абсорбуються, що спричиняє дистантну запальну реакцію в інших відділах дихальних шляхів.
3. **Інші гіпотетичні механізми (менш вивчені):** аспірація носового вмісту, назобронхіальні рефлекторні механізми, стимуляція носоглоткових рецепторів як причина кашлю.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ АР

Підозра на АР виникає на основі характерних симптомів. Докладний анамнез має ключове значення для визначення фенотипу АР і планування лікування. Більшість випадків АР починаються в дитинстві. Пізній початок у дорослому віці потребує ретельного дослідження для виключення інших типів риніту. Пацієнти з АР часто мають сімейний анамнез алергії та розвивають симптоми швидко (протягом години) після контакту з алергеном.

Окрім повного фізикального обстеження, пацієнту з АР рекомендовано шкірні тести негайної гіперчутливості (прик-тести) або лабораторне визначення специфічних сироваткових IgE до аероалергенів (наприклад, за допомогою ImmunoCAP®). За негативних результатів прик-тестів, але клінічної картини, характерної для АР, слід розглянути можливість локального АР або дослідити інші фенотипи риніту.

Диференційний діагноз охоплює інфекційний риніт, неалергічний риніт унаслідок впливу подразників, гормональної дисфункції або медикаментів, анатомічні аномалії, гіпертрофію аденоїдів і рідкісні стани, як-от муковісцидоз або первинна дискінезія війок. Особливу увагу варто приділяти одностороннім симптомам, ізольованій назальній обструкції, слизово-гнійним виділенням, болю, носовим кровотечам або ізольованій аносмії, які можуть указувати на інші патології.

❖ Основні принципи діагностики АР

Шкірний тест негайної гіперчутливості (прик-тест) є основним методом алергодіагностики *in vivo*. Вибір алергенів для проведення тестування має бути індивідуалізованим.

Загальний сироватковий IgE часто підвищений при atopії, та він не є специфічним для АР і не корелює з тяжкістю хвороби. Натомість визначення специфічних IgE за допомогою серологічних методів має більшу діагностичну цінність. Використання очищених і рекомбінантних алергенів сприяє підвищенню чутливості, специфічності та точності цього методу.

Перевагами серологічного визначення специфічного IgE перед шкірними прик-тестами є відсутність

впливу медикаментів і клінічних станів (наприклад, дермографізму), а також більша безпечність. Однак цей метод є дорожчим і потребує забору крові. Найпоширенішими є кількісні аналізи за допомогою тестів другого покоління (ImmunoCAP® та Immunolite®). Важливо розуміти, що позитивний результат указує на наявність сенсibilізації, але не обов'язково на наявність алергічного захворювання.

На початку 2000-х років з'явилися **протеомні платформи (чипи) для проведення молекулярної (компонентної) алергодіагностики**. Такі технології дають змогу виявити специфічні IgE до окремих компонентів алергенів за допомогою невеликої кількості крові.

Молекулярна діагностика допомагає:

- краще визначити сенсibilізацію (диференціюючи перехресні реакції від косенсibilізації);
- прогнозувати тяжкість симптомів алергопатології;
- оптимізувати вибір кандидатів для алергеноспецифічної імунотерапії;
- прогнозувати відповідь на лікування (що особливо важливо для полісенсibilізованих осіб).

Проте чутливість у разі визначення специфічних сироваткових IgE за допомогою одиничних платформ вважається вищою, ніж чутливість мультиплексних платформ.

❖ Назальний провокаційний тест

Назальний провокаційний тест (НПТ) є єдиним інструментом, здатним установити пряму кореляцію між впливом підозрюваних алергенів і клінічними симптомами. НПТ буває неспецифічним (з використанням фармакологічних агентів, як-от гістамін) і специфічним (з використанням конкретних алергенів). Основні показання та протипоказання до проведення специфічного НПТ наведено в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Основні показання та протипоказання до проведення специфічного НПТ

Показання	Протипоказання
• Зрозуміти патофізіологічні механізми риніту • Дослідити ефективність і механізм дії ліків • Підтвердити етіологію АР • Підтвердити релевантність специфічних алергенів у полісенсibilізованих пацієнтів • Контролювати лікування за допомогою алергеноспецифічної імунотерапії • Підтвердити наявність локального або професійного АР	• Місцеві інфекційні процеси (риніт або синусит) • Погіршення хронічних серцево-легеневих захворювань • Анафілаксія в анамнезі на речовину, що тестується • Вагітність • Хірургічна операція на носі менш ніж 6-8 тижнів тому • Використання ліків для контролю риніту протягом останніх 2 тижнів (антигістамінні препарати або назальні кортикостероїди) • Нещодавня вакцинація • Діти віком до 5 років

Цитологічне дослідження носового секрету – просте та доступне дослідження, котре показує клітинний склад слизової оболонки носа. Воно допомагає визначити тип клітин, що переважають у розвитку запалення, й дає змогу обрати відповідне лікування пацієнта.

Бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження проводяться для виявлення патологічних бактерій у носі або придаткових пазухах. Це дослідження зазвичай призначається пацієнтам із хронічним РС (ХРС), які не реагують на стандартне лікування.

Функціональні дослідження, що дають змогу об'єктивно оцінити ступінь назальної обструкції: комп'ютерна риноманометрія, акустична ринометрія та дослідження пікового носового інспіраторного потоку, також можуть бути рекомендовані окремим пацієнтам. Останнє дослідження є дешевим, швидким і простим методом оцінювання стану носа, що виконується за допомогою трьох глибоких і швидких вдихів через ніс із закритим ротом.

Комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія, біопсія слизової оболонки носа та тести для оцінювання нюху можуть бути використані додатково, але за відповідними показаннями.

❖ Інструменти суб'єктивної оцінки стану пацієнтів з АР

Застосування візуальної аналогової шкали може бути корисним для визначення того, як пацієнт сприймає втрату нюху, кількісно оцінюючи її від 0 до 10, де 0 – це відсутність нюху, а 10 – нормальний нюх або такий, як до хвороби.

Тести для оцінювання нюхової функції, які затверджені в Бразилії: тест UPSIT (розроблений Університетом Пенсильванії з ідентифікації запахів), тест CCCRC (розроблений хіміко-сенсорним дослідницьким центром у Коннектикуті) та цифровий тест Multiscent-20, Sniffin' Sticks – тест, адаптований для дитячої популяції.

Для оцінювання якості життя використовують як загальні інструменти (опитувальники SF-12, SF-36), так і специфічні для цієї хвороби – опитувальник якості життя при ринокон'юнктивіті (RQLQ) та його педіатрична версія.

Для виявлення розладів сну, що часто супроводжують пацієнтів з АР, використовуються спеціальні опитувальники, як-от опитувальник звичок сну в дітей (CSHQ), шкала розладів сну в дітей (SDSC). Піттс-бурзький індекс якості сну (PSQI) та шкала сонливості Епворта (ESS) валідовані для дорослого населення.

СУПУТНІ ХВОРОБИ ПРИ АР

Ринокон'юнктивіт характеризується одночасним запаленням слизової оболонки носа та кон'юнктиви, що значно впливає на якість життя пацієнтів. Найчастіше асоціюється з АР, становлячи понад 90% усіх випадків. Може також бути розподілений на **сезонний** і **цілорічний алергічний кон'юнктивіт**.

❖ Синдром ротового дихання й обструктивне апное/гіпноное уві сні (СОАГС)

Систематичні огляди підтверджують зв'язок АР не лише із СОАГС, але й з іншими розладами сну: підвищеним використанням снодійних препаратів,

безсонням, нічним енурезом і хропінням. Хоча риніт і не є головним чинником у генезі цих проблем, він, безперечно, погіршує повітряний потік через ніс, що ускладнює належне лікування розладів сну.

❖ **Середній ексудативний отит (СЕО)**

Незважаючи на те що сучасні дослідження підтверджують зв'язок з АР, він не вважається основним чинником у патофізіології СЕО. Діагностика atopії в пацієнтів із СЕО залишається важливою для забезпечення комплексного лікування та покращення якості життя пацієнтів.

❖ **Гострий РС**

Зв'язок між АР і гострим РС є предметом дискусій. Алергічне запалення слизової оболонки може погіршувати епітеліальний бар'єр і мукоциліарний кліренс, порушуючи місцеву імунну відповідь. Запалена слизова оболонка має підвищену експресію рецепторів для риновірусів (ICAM-1) і дефіцит інтерферону. Деякі дослідження показали, що антигістамінні препарати (наприклад, цетиризин) знижують експресію ICAM-1, запобігаючи рецидивам риновірусних інфекцій.

❖ **Хронічний РС**

Роль АР у разі ХРС, як з назальними поліпами, так і без них, залишається суперечливою. Нові дослідження вказують на зв'язок АР з певними підтипами ХРС, особливо тими, що характеризуються запаленням 2-го типу. Особливий інтерес становлять:

- **атопічна хвороба центральних відділів:** нещодавно описаний варіант ХРС, тісно пов'язаний з алергією, що характеризується поліпозними змінами переважно в середніх структурах носової порожнини;
- **алергічний грибовий РС:** діагностичні критерії включають наявність носових поліпів, IgE-опосередковану гіперчутливість до алергенів грибів, еозинофільний муцин, неінвазивні грибові структури та рентгенологічні зміни, характерні для присутності грибів (як-от компактні ущільнення в приносових пазухах).

❖ **Гіпертрофія аденоїдів та АР**

Довго обговорювалося питання, чи може алергія спричиняти гіпертрофію аденоїдів. Новіші систематичні огляди, усуваючи методологічні недоліки ранніх досліджень, підтвердили зв'язок між алергією й ізольованою гіпертрофією аденоїдів. Згідно з міжнародним консенсусом ICAR (2023) кореляція між АР і гіпертрофією аденоїдів має рівень доказовості С.

❖ **Алергічний ларингіт**

Південнокорейське національне дослідження підтвердило, що АР є чинником ризику хвороб гортані. Взаємозв'язок між АР і ларингітом пояснюється кількома механізмами: безпосередня запальна реакція в гортані, підвищене вироблення слизу та його проходження через гортань і вторинний набряк голосових складок.

❖ **Астма**

Особливості взаємозв'язку АР і астми були задокументовані ініціативою ARIA в міжнародній настанові, вперше опублікованій 2001 року. Нещодавно ця сама група сформулювала «гіпотезу епітеліального бар'єра» (ARIA-MeDALL Hypothesis), яка припускає, що захворювання дихальних шляхів, алергічні шкірні, кишкові та нервово-психічні хвороби є мультиморбідними станами. Проте підкреслюється, що ізольований риніт і мультиморбідність риніту й астми – це дві різні хвороби з відмінностями в геномному та транскриптомному тлі, патернах сенсibiliзації до алергенів, тяжкості симптомів і відповіді на лікування.

❖ **Атопічний дерматит (АД)**

АД починається в дітей віком до 2 років і часто є початком атопічного маршу. У багатьох пацієнтів перебіг АД покращується в підлітковому віці, коли вже переважає АР, досягаючи поширеності до 60% випадків серед дорослих осіб з атопією. Результати останніх досліджень також підтверджують той факт, що існує зв'язок між АР і АД з ризиком розвитку АР у 2-4 рази вищим у пацієнтів з АД.

❖ **Харчова алергія**

У когортних дослідженнях було виявлено, що харчова сенсibiliзація, пов'язана з аероалергенами, має більший ризик розвитку астми й АР. Деякі харчові продукти можуть зумовлювати симптоми безпосередньо в слизовій оболонці рота й носа, як це відбувається при оральному алергічному синдромі. Для діагностики перехресної реакції між алергенами залишається корисною компонентна діагностика.

❖ **Кашель як симптом риніту**

Досі дискутується питання, чи може риніт сам по собі бути причиною хронічного кашлю в дорослих і дітей. Сьогодні найприйнятнішим механізмом кашлю при АР є гіперчутливість кашльового рефлексу, зокрема зниження порогу його активації, внаслідок чого менш інтенсивні подразники стають достатніми для розвитку кашлю.

Література

Наведено основні положення консенсусу та скорочені коментарі до них. Повна версія випущена в журналі *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* (Volume 91, Issue 1, January – February 2025: 101500, 78 pp.).

БІЛЬШЕ, НІЖ СИМПТОМАТИЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ: ЯК РІАЛТРС ВПЛИВАЄ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНІТОМ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічний риніт (АР) – найпоширеніше імунологічне захворювання – вражає близько 400 млн осіб у всьому світі (Scadding G.K. et al., 2025). АР характеризується розвитком у слизовій оболонці носа реакції гіперчутливості 1-го типу, опосередкованої імуноглобуліном Е (IgE). У дорослих факторами ризику АР виступають куріння, наявність бронхіальної астми, сімейний анамнез цієї хвороби, алергії на харчові продукти та медикаменти, антибіотикотерапія, контакт з пилом у робочих умовах, проведення ремонту вдома. Додатковими факторами ризику для дітей виступають пасивне куріння, екзема, споживання морепродуктів, наявність домашньої тварини та чоловіча стать. Тригерами нападів АР виступають пилок дерев і трав, кліщі домашнього пилу, пліснява та лупа тварин. Хоча перебіг АР зазвичай нетяжкий, його несприятливі наслідки значно погіршують навчання та працездатність пацієнтів, виражено знижуючи якість життя (Jangan A. et al., 2024; Shaqran T.M. et al., 2024).

Діагностика АР розпочинається з ретельного збору анамнезу щодо таких симптомів, як закладеність носа та прозорі виділення з носа, включно з такими характеристиками цих симптомів, як обставини початку, тривалість, тригери та сезонна варіабельність. Ознаками АР також є чхання та свербіж носа, нерідко приєднується й алергічний кон'юнктивіт. Під час огляду пацієнта варто звернути увагу на алергічні стигми: поперечну складку на спинці носа, дихання з відкритим ротом, темні кола навколо очей. Доцільним є проведення передньої риноскопії з оглядом передньої частини носової перетинки, нижньої носової раковини та дна носової порожнини. Це обстеження покликане виявити ознаки запалення (почервоніння, набряк), відхилення носової перетинки, поліпи. У деяких випадках нижню носову раковину можна сплутати

з поліпом. Системний підхід до диференційної діагностики представлено в таблиці 1 (Jangan A. et al., 2024). Оскільки симптоми АР часто є неспецифічними, спектр диференційних діагнозів є досить широким і охоплює гострі респіраторні вірусні інфекції, медикаментозний риніт унаслідок тривалого застосування безрецептурних деконгестантів, професійний риніт, васкуліт тощо. Наявність симптомів – червоних прапорців, які відрізняються від типових проявів АР, викликає підозру на альтернативні діагнози (табл. 2) (Jangan A. et al., 2024). Для підтвердження діагнозу та планування лікування застосовуються шкірні прик-тести й визначення алергенспецифічних IgE в сироватці крові. Рентгенографічне дослідження діагностичної цінності не має (Jangan A. et al., 2024).

ТАБЛИЦЯ 1. Ключові відмінності між збільшеними носовими раковинами та назальними поліпами

	Обстеження	Збільшена носова раковина	Назальний поліп
Огляд	Колір	Рожевий	Блідий
Пальпація ватною паличкою	Консистенція	Тверда/м'ясиста	М'яка/драглиста
	Чутливість до пальпації	Є	Немає
	Рухомість	Фіксована	Рухомий

ТАБЛИЦЯ 2. Червоні прапорці в пацієнтів з назальними симптомами й асоційовані з ними діагнози

	Червоні прапорці	Диференційний діагноз, який слід розглянути
Анамнез	Однобічні виділення з носа / прозора водяниста ринорея	Стороннє тіло в порожнині носа; грибкова інфекція; одонтогенний синусит; пухлина; підтікання спинномозкової рідини
	Біль у ділянці обличчя	Пухлина; хронічний риносинусит
	Зміни нюху	Пухлина; хронічний риносинусит з поліпозом
Ознаки під час обстеження	Однобічний поліп/утворення	Доброякісні пухлини (антрохоанальний поліп, інвертована папілома, назофарингеальна фіброма), злоякісні пухлини
	Утворення кірок, контактна кровотеча, перфорація носової перетинки, ороназальна фістула (перфорація твердого піднебіння)	Пухлина, васкуліт, гранулематозні захворювання
	Набряк щоки й інфраорбітальне заніміння	Пухлина
	Поліпи в дітей	Муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, імунодефіцит
	Проптоз, диплопія	Пухлина, сфеноїдит, мукоцеле
	Цервікальна лімфаденопатія	Синоназальна злоякісна пухлина

Формуючи персоналізований план лікування, слід передусім пояснити пацієнту, що АР є хронічною хворобою, тому лікування фокусується на контролі симптомів. Наступним важливим кроком є впровадження стратегій уникнення алергенів і навчання пацієнта правильній техніці вприскування інтраназальних засобів. Фармакотерапія охоплює пероральні неседативні антигістамінні препарати (АГП), інтраназальні АГП (ІНАГП) й інтраназальні глюкокортикостероїди (ІНГКС). Попри поширену думку ІНГКС другого покоління

є безпечними для довготривалого застосування у зв'язку з низькою біодоступністю (<1%) (Jangsan A. et al., 2024). Метааналіз 35 клінічних досліджень виявив, що інтраназальне лікування має перевагу над пероральним (пероральні АГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів) за всіма оцінюваними результатами (загальною оцінкою назальних та офтальмологічних симптомів, якістю життя) (Torres M.I. et al., 2024). Провідні фахові організації надають низку рекомендацій з лікування АР (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 3. Рекомендації провідних фахових організацій щодо лікування АР

Рекомендації щодо терапії		ARIA ¹		AAAAI & ACAAI ²		AAO-HNSF ³	
Для лікування сезонного алергічного риніту		Так	Використовуйте один із цих варіантів	Так	Використовуйте один із цих варіантів	Так	Використовуйте один із цих варіантів
1	Рекомендовано використовувати ІНГКС як основне лікування	✓		✓		✓	
2	Рекомендовано надавати перевагу старту з монотерапії ІНГКС над комбінацією поАГП та ІНГКС		⊙	✓		✓	
3	Рекомендовано надавати перевагу старту з комбінації ІНАГП та ІНГКС над монотерапією ІНГКС		⊙	✓		✓	
4	Рекомендовано надавати перевагу старту з комбінації ІНАГП та ІНГКС над монотерапією ІНАГП	✓		✓		✓	
5	Рекомендовано надавати перевагу поАГП над АЛР		⊙	—	—	✓	
6	Рекомендовано надавати перевагу ІНГКС над АЛР	—		✓		✓	—
7	Рекомендовано надавати перевагу ІНГКС над ІНАГП	✓		—	—	—	—
8	Рекомендовано надавати перевагу ІНАГП над поАГП (якщо пацієнт отримує ІНГКС)		⊙	✓		—	—

Примітки. АЛР – антагоніст лейкотрієнових рецепторів; ІНАГП – інтраназальний антигістамінний препарат; ІНГКС – інтраназальний глюкокортикостероїд; поАГП – пероральний антигістамінний препарат. ¹ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) – Ініціатива «АР і його вплив на астму»; ² AAAAI & ACAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology & American College of Allergy, Asthma and Immunology) – об'єднані рекомендації Американської академії алергології, вивчення астми й імунології та Американського коледжу алергології, вивчення астми й імунології; ³ AAO-HNSF (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation) – Американська академія отоларингології, Фундація хірургії голови та шиї.



Рис. 1. Варіанти лікування з огляду на ступінь тяжкості

Загалом лікування АР передбачає покроковий підхід (рис. 1); відповідь на лікування слід оцінювати через 2-4 тижні після призначення чи зміни (Jangan A. et al., 2024).

Експертні групи ініціатив ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) та EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Disease) доклали значних зусиль для того, щоби сформувати критерії терапевтичної відповіді при АР. Цими критеріям є зменшення вираженості симптомів за опитувальником якості життя при ринокон'юнктивіті (RQLQ), візуально-аналоговою шкалою та тестом оцінювання контролю риніту, покращення якості сну / зменшення втомлюваності, зменшення впливу на робочу/навчальну продуктивність, зменшення тяжкості коморбідних станів, зниження потреби у фармакотерапії на вимогу (Scadding G.K. et al., 2025). Отже, важливе значення як терапевтична мета й маркер ефективності лікування має якість життя пацієнта.

Фіксована комбінація ІНАГП та ІНГКС у формі назального спрею забезпечила значний прогрес у лікуванні помірно тяжкого й тяжкого АР. Фіксовані комбінації забезпечують різке зниження інтенсивності симптоматики АР у пацієнтів, які погано відповідають або взагалі не відповідають на монопрепарати (Klimek L. et al., 2024). Потужне поєднання ІНАГП олопатадину й ІНГКС мометазону не просто зменшує вираженість симптомів АР, а дійсно покращує якість життя пацієнта і відразу, і в довгостроковій перспективі.

У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях застосування фіксованої комбінації олопатадину гідрохлориду та мометазону

фуруату (Ол/Мом) двічі на добу не лише достовірно зменшувало оцінку за загальною шкалою назальних симптомів порівняно з плацебо, а й підвищувало якість життя за спеціалізованою шкалою RQLQ (Gross G. et al., 2018). Аналогічний результат було отримано й іншими авторами (Andrews C. et al., 2018). Важливо, що комбінації Ол/Мом притаманний швидкий початок дії (вже через 15 хвилин), а покращення якості життя пацієнта відзначається вже через 2 тижні лікування. Додатково перевагою Ол/Мом виступає вплив на симптоми з боку ока (Hampel F.C. et al., 2019).

Фіксована комбінація Ол/Мом продемонструвала кращий вплив на різні домени якості життя (емоційна сфера, виконання практичних завдань, якість сну, денна активність), аніж застосування будь-якого з її компонентів як монотерапії. За впливом на окремі домени опитувальника якості життя RQLQ комбінація Ол/Мом перевершувала мометазон у 6 із 7 domenів, а олопатадин – у 7 із 7 domenів (рис. 2) (Aggarwal V., Wheeler J., 2021).

Загалом у сучасну динамічну епоху пацієнти з АР потребують не просто ефективного засобу, а препарату, який забезпечує швидке й довготривале полегшення та є дієвим стосовно як гострих, так і відтермінованих алергічних реакцій (Hampel F.C. et al., 2019). Цю функцію здатен виконати Ріалтріс («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд») – фіксована комбінація Ол/Мом. Одна доза назального спрею Ріалтріс містить 600 мкг олопатадину та 25 мкг мометазону. Середній час досягнення пікової концентрації Ол/Мом після приймання разової дози препарату Ріалтріс становить 1 годину.

РІАЛТРІС

ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова

ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ

Моя
КОМБІНАЦІЯ
для
вдалого дня*

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



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

glenmark
A new way for a new world

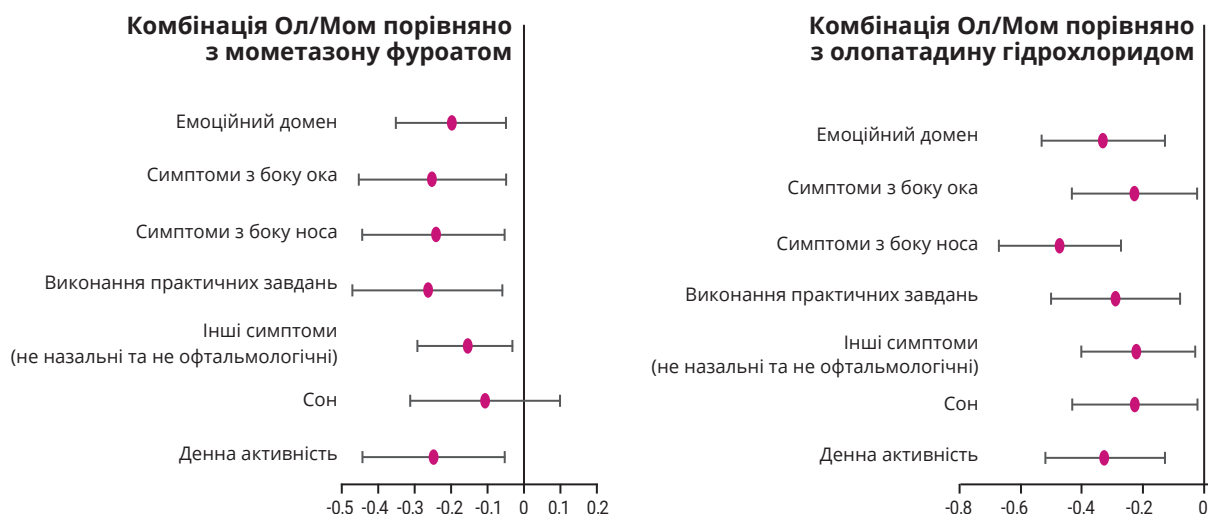


Рис. 2. Вплив комбінації Ол/Мом на різні домени якості життя порівняно з монотерапією окремими компонентами комбінації

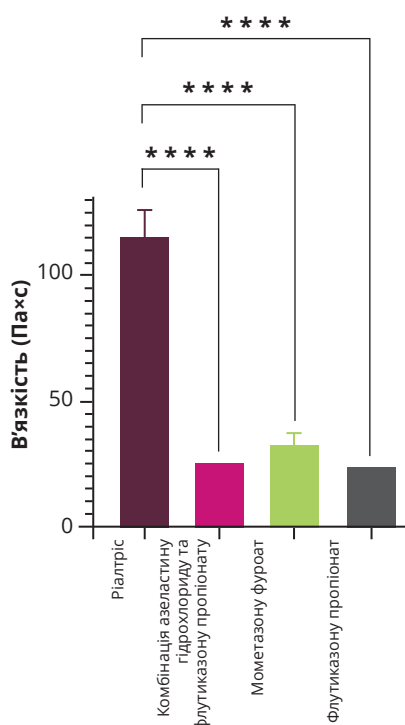


Рис. 3. В'язкість препарату Ріалтріс порівняно з іншими назальними спреями для лікування АР

Порівняння фармакокінетичних профілів різних назальних суспензій, які містять ІНГКС, виявило, що Ріалтріс є кращим за мометазону фууроат, флутиказону пропіонат і комбінацію азеластину гідрохлориду та флутиказону в аспекті вищої в'язкості й майже повної відсутності стікання вниз похилою площиною, а також швидшим розчиненням порівняно з іншою проаналізованою комбінацією ІНАГП та ІНГКС. Ці відмінності здатні забезпечити Ріалтрісу потенційні клінічні переваги. Зокрема, висока в'язкість зумовлює більшу тривалість перебування часточок препарату на поверхні слизової оболонки носа (рис. 3) (Patterlini V. et al., 2024).

Препарату Ріалтріс властиві всі переваги фіксованої комбінації Ол/Мом, а саме висока швидкість дії, значна ефективність, відмінний профіль безпеки та здатність не просто полегшувати симптоматику, а й покращувати хворобоспецифічну якість життя, що було неодноразово доведено в клінічних дослідженнях.

Література

- Aggarwal V., Wheeler J. (2021). Quality of life improvements following treatment with olopatadine/mometasone combination nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis compared to monotherapy: a pooled analysis.
- Andrews C., et al. Olopatadine/mometasone combination nasal spray effectively improves seasonal allergic rhinitis nasal symptoms and quality of life. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121 (5): S60.
- Gross G., et al. Seasonal allergic rhinitis nasal symptom and quality of life improvements with olopatadine/mometasone combination nasal spray. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121 (5): S60.
- Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., Caracta C.F., Tantry S.K. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Jul 3; 40 (4): 261-272. doi: 10.2500/aap.2019.40.4223.
- Jangan A., Mughal Z., Ahmad A., Simmons M., Sheikh A., Mughal F. Assessment and management of allergic rhinitis: a review and evidence-informed approach for family medicine. *J. Gen. Fam. Med*. 2024 Jul 14; 25 (6): 305-308. doi: 10.1002/jgf2.720.
- Klimek L., Klimek F., Bergmann C., et al. Efficacy and safety of the combination nasal spray olopatadine hydrochloride-mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. *Allergo J. Int*. 2024; 33: 9-19. doi: 10.1007/s40629-023-00282-5.
- Patterlini V., Guareschi F., D'Angelo D., Baldini S., Meto S., et al. Clinically relevant characterization and comparison of Ryaltris and other anti-allergic nasal sprays. *Pharmaceutics*. 2024; 16 (8): 989. doi: 10.3390/pharmaceutics16080989.
- Scadding G.K., Conti D.M., Scheire S., et al. EUPHORA meeting on defining disease states in allergic rhinitis: towards a unified language in AR. *Front. Allergy*. 2025; 5: 1531788. doi: 10.3389/falgy.2024.1531788.
- Shaqran T.M., Aldawd H.M., Alwahabi A.A., Ali A.I., Shaykhayn H.K., et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis; a systematic review. *IJMDC*. 2024; 8 (2): 855-864. doi: 10.24911/IJMDC.51-1701620959.
- Torres M.I., Gil-Mata S., Bognanni A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2024 Guideline Panel. Intranasal versus oral treatments for allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2024 Dec; 12 (12): 3404-3418. doi: 10.1016/j.jaip.2024.09.001. Epub 2024 Sep 7.



РЕСПІРАТОРНА ПИЛКОВА АЛЕРГІЯ: ЧИ ВОНА СПРАВДІ СЕЗОННА?

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Алергічний риніт (АР) являє собою хронічне, опосередковане імуноглобулінами E (IgE) запалення носоглотки, яке виникає у відповідь на інгальовані алергени довкілля. АР уражає 20-30% дорослих і 40% дітей. Симптоми АР включають свербіж у носі, чхання, ринорею та закладеність носа, а також екстраназальні прояви (сльозотечу, почервоніння, свербіж і набряк очей, свербіж піднебіння та вух). Алергенами при АР можуть виступати пилок дерев і трав, пліснява, пилові кліщі тощо.

КЛАСИФІКАЦІЯ АР

Зазвичай АР поділяють на сезонний (САР) і цілорічний (ЦАР). САР спричиняють алергени зовнішнього середовища, що з'являються в певний сезон (сезон пилювання), а ЦАР – алергени, які містяться в приміщеннях, але ця класифікація не завжди точна: наприклад, пилок трави є цілорічним алергеном у Південній Каліфорнії та Флориді. Крім того, в пацієнтів, сенсibilізованих до цілорічних алергенів, симптоми можуть спостерігатися лише протягом кількох тижнів на рік, а сенсibilізація до кількох сезонних алергенів може забезпечити цілорічну симптоматику.

У пацієнтів з АР спостерігається гетерогенна клінічна картина, яка включає моно- або полісенсibilізацію, риніт різної тяжкості та різнопланові коморбідності (рис. 1). Зміни в класичній клінічній картині АР спричинили також зміна клімату й асоційовані з нею зміни сезонів цвітіння. Посилювати або провокувати симптоми АР можуть і неспецифічні подразники на кшталт забруднення повітря. У зв'язку з переліченими чинниками Ініціатива «АР і його вплив на астму» (ARIA) запропонувала класифікацію на САР і ЦАР замінити класифікацією на інтермітентний (ІАР) і персистивний АР (ПАР). При ІАР симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень або менш ніж 4 тижні поспіль, а при ПАР – понад 4 дні на тиждень і понад 4 тижні поспіль.

ПРИЧИНИ АР



Зерна пилку (2,5-10 мкм) є провідним причинним агентом респіраторних алергій. На кількість пилку, його поширеність і алергенність, наявність різноманітних видів пилку впливають локальний клімат,

географічні параметри й особливості рослинності регіону. Алергічні реакції провокує переважно пилок трав, бур'янів і дерев. У Північній, Центральній і Східній Європі особливе значення має пилок берези, оливи та кипарису. У пацієнтів з алергією на пилок берези алергічні реакції можуть провокувати крос-реактивні алергени фруктів, овочів і горіхів.

Кількість пилку в повітрі зазвичай сягає піку через 1-3 тижні після початку сезону цвітіння, котрий у Західній Європі розпочинається наприкінці березня, в Центральній і Східній – у середині квітня, а в Північній – від кінця квітня до кінця травня. Тривалість сезону пилювання становить 2-8 тижнів залежно від температури. У Центральній і Північній Європі деякі дерева, наприклад ліщина й вільха, мають раннє пилювання (з грудня по квітень), після чого настає сезон берези та граба. Враховуючи крос-реактивність, ліщина та вільха можуть виступати праймерами сенсibilізації до алергенів пилку берези, внаслідок чого в сезон пилювання останньої симптоми стають вираженішими.

Пік пилювання трав у Європі спостерігається в червні. Зважаючи на скорочення площі луків, загальна кількість пилку знизилася, але кількість випадків сенсibilізації до пилку трави не зменшилася.

Серед пилку бур'янів АР найчастіше провокує пилок амброзії полинолистої (*Artemisia artemisiifolia*) й амброзії трироздільної (*Artemisia trifida*). Часточки пилку амброзії полинолистої мають дуже малий розмір, що дає їм змогу переміщуватися на великі відстані. Крім того, амброзія продукує дуже велику кількість пилку. Амброзія та полин мають ідентичні періоди цвітіння й високий ступінь крос-реактивності, що збільшує ймовірність алергічних реакцій. Пилювання амброзії відбувається наприкінці літа та рано восени, однак межі сезонів пилювання встановлені

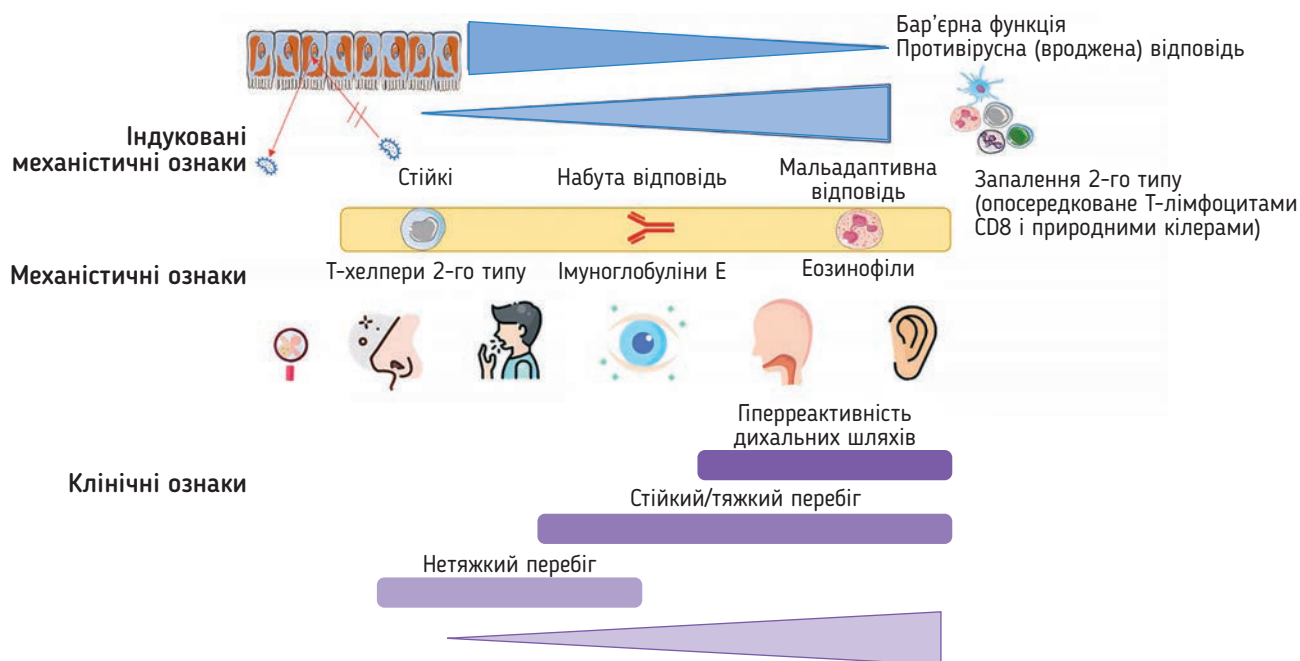


Рис. 1. Гетерогенність АР

неточно й чутливі особи майже цілорічно контактують із різним пилом.

✂ Зміни клімату ✂ та розширення сезонів пилкової алергії

Міжурядова робоча група з питання зміни клімату (IPSS) зафіксувала зростання вмісту в атмосфері вуглекислого газу (CO_2) й інших парникових газів. Із доіндустріальних часів температура планети зросла на $1,0^\circ\text{C}$. Зміни клімату призвели не лише до потепління, а й до підвищення рівня морів, зміни сезонів росту рослин, а також збільшили частоту екстремальних кліматичних явищ, змінили тенденції поширення інфекцій і характеристики пилкування.

Дослідження свідчать, що збільшена концентрація CO_2 спричинила підвищення алергенності пилку амброзії та більшу частоту алергічних хвороб. Зафіксовано, що за рік сумарна тривалість сезону пилкування зростає на 0,9 дня. Потепління асоціюється з більш раннім початком виділення пилку.

✂ Забруднення повітря ✂ та його зв'язок з алергенами пилку

Забруднення повітря являє собою зміни якості та чистоти повітря під впливом природних або антропогенних викидів хімічних і біологічних речовин. На склад повітря в приміщеннях впливають поллютанти зовнішнього середовища, якість й інтенсивність вентиляції, алергени приміщень і діяльність людини (куріння, приготування їжі, користування опаленням). Забруднення повітря підвищує алергенність пилку та зумовлює початок і погіршення перебігу хронічних респіраторних захворювань, зокрема АР і астми. Протягом

останніх деkad спалювання викопного палива та викиди індустріальних підприємств і транспортних засобів різко підвищили вміст у повітрі слідових газів й аерозолів. Дослідження продемонстрували, що поллютанти зовнішнього середовища здатні хімічно модифікувати аероалергени та підсилювати симптоми алергічних захворювань. Окрім того, деякі поллютанти мають безпосередній вплив на дихальну систему та взаємодіють з рослинами й грибами, збільшуючи продукцію й алергенність пилку та спор. Наприклад, амброзія росте швидше та виробляє більше пилку в міській місцевості з високою концентрацією CO_2 порівняно з умовами сільської місцевості.

ЛІКУВАННЯ АР

Лікування АР передбачає уникнення алергенів, симптоматичну терапію, застосування протизапальних препаратів, імунотерапію. Першою лінією лікування АР є пероральні антигістамінні препарати (АГП) й інтраназальні кортикостероїди (ІнКС). У пацієнтів зі стійким або середньотяжким/тяжким АР доцільне застосування таких ІнКС, як беклометазон, будесонід, циклесонід, флутиказону пропіонат, мометазону фураат і триамцинолону ацетонід у формі монотерапії або в поєднанні з інтраназальними АГП. У лікуванні АР застосовуються також антагоністи лейкотрієнових рецепторів монтелукаст і зафірлукаст.

Оскільки ключовим медіатором алергічних реакцій є гістамін, при АР широко застосовуються АГП. Їхні переваги включають застосування 1 раз на добу, низьку вартість і швидку потужну дію. Застосування АГП першого покоління обмежене внаслідок значного седативного впливу, тому перевагу слід віддавати

препаратам другого покоління (цетиризину, лево-цетиризину, лоратадину, дезлоратадину, біластину, мізоластину, рупатадину та фексофенадину).

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

АР є поширеним респіраторним алергічним захворюванням, яке асоціюється зі значним тягарем і для окремих осіб, і для суспільства загалом. АР впливає на щоденну активність, якість сну та працездатність, а також може спричиняти розвиток коморбідних станів на кшталт астми. Раніше АР класифікували на САР і ЦАР, але точнішим є поділ на ІАР і ПАР.

Забруднення повітря викидами газів із транспортних засобів, урбанізація та вестернізований спосіб життя асоціюються зі збільшеною частотою індукованих пилком респіраторних алергій у містах порівняно із сільською місцевістю. Зміни температури та концентрації CO₂ спричинили зміни тривалості сезонів пилкування, часу вивільнення пилку, його кількості й алергенності. Пилкова мапа Європи змінюється також під впливом культурних чинників, як-от висаджування певних дерев у паркових зонах і міжнародні подорожі.

Збільшення концентрації поллютантів (реактивних слідових газів, озону, азоту, оксидів сірки, кіптяви) в повітрі підвищило поширеність АР, оскільки ці поллютанти модифікують не лише морфологію пилку, а й його алергенний потенціал, взаємодіючи з респіраторними алергенами й підвищуючи ризик сенсibilізації та загострення АР.

Збільшення контакту з алергенами призвело до більшого використання АГП не лише в сезон пилкування певної рослини, а й у сезони цвітіння інших рослин. Полісенсibilізація до різних видів пилку (дерев, трав, бур'янів) у поєднанні з посиленням симптомів на тлі забруднення повітря стала підґрунтям до постійного застосування АГП з метою усунення симптомів і покращення якості життя. Постійне лікування не потрібне, коли рівень забруднення повітря є низьким, а межі сезонів пилкування чітко визначені. АР необхідно лікувати своєчасно, з моменту появи перших симптомів, для того

щоб уникнути загострень і розвитку коморбідних станів. Із цією метою використовуються АГП другого покоління. Пацієнтам з АР варто призначати оптимальне лікування не лише навесні, а й під час усього періоду наявності пилку в повітрі з огляду на тривалість і тяжкість симптомів.



Література

D'Amato G., Murrieta-Aguttes M., D'Amato M., Ansotegui I.J. Pollen respiratory allergy: is it really seasonal? *World Allergy Organ. J.* 2023 Jul 15; 16 (7): 100799. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100799.

ФАКТОР АКТИВАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ЯК МЕДІАТОР ЗАПАЛЕННЯ: ВІД ДОСЛІДЖЕНЬ ДО РУТИННОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Минуло понад 50 років, відтоді як термін «фактор активації тромбоцитів» (ФАТ) був уперше запроваджений Бенвеністом, Генсоном і Кокрейном (1972) для опису активації й агрегації тромбоцитів під впливом цієї активної речовини. Хімічну структуру ФАТ було встановлено лише в 1979 р. Ця сполука являє собою гліцерилловий ефірний ліпід (1-О-алкіл-2-ацетил-sn-гліцерино-3-фосфохолін). У наш час ФАТ визнано ліпідним медіатором, який має широкий спектр дій у майже всіх системах організму людини та задіяний у різноманітних фізіологічних і патологічних процесах.

Зокрема, ФАТ є потужним медіатором запалення, що бере участь у розвитку низки захворювань: алергічних, інфекційних, онкологічних, ниркових, цереброваскулярних, бронхіальної астми тощо. Відповідно, блокатори ФАТ можуть успішно застосовуватися при цих хворобах (рис. 1).

Наприклад, у разі COVID-19 ФАТ спричиняє підвищення проникності судин і розвиток набряку легень. Водночас, як свідчить назва цього медіатора, він зумовлює агрегацію тромбоцитів, як зворотну, так і незворотну, через що може провокувати коронарні та тромботичні події, які супроводжують

тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Ще однією характеристикою тяжкої COVID-19 є гемодинамічна нестабільність і розвиток гіпотензивного шоку, подібного до анафілактичного. Подальше вивчення цієї подібності дало змогу висловити гіпотезу, що спільними ланками патогенезу цих видів шоку є неконтрольована вазодилатація та підвищена проникність капілярів, зумовлена дегрануляцією опасистих клітин і впливом прозапальних цитокінів. Як відомо, саме ці процеси опосередковані ФАТ, тому блокаду цього медіатора можна вважати доцільною терапевтичною стратегією в лікуванні COVID-19 (Klein M. et al., 2021).

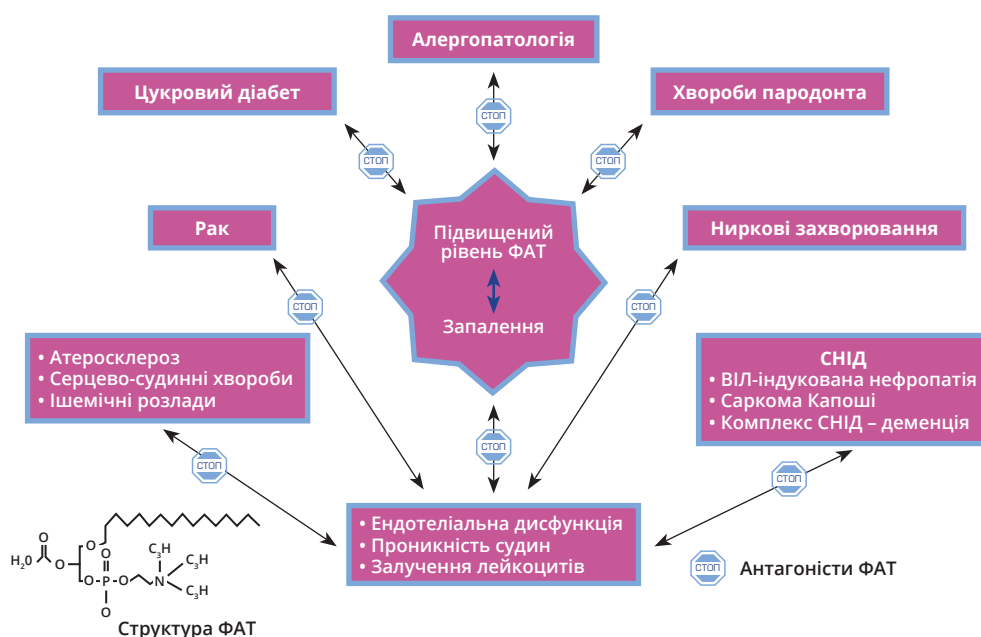


Рис. 1. Участь ФАТ у патогенезі різноманітних захворювань (Tsoupras A.B. et al., 2009)

Окрім участі в гострому запаленні, ФАТ залучений до механізмів клітинної сигналізації, які забезпечують низку фізіологічних процесів, включно з апоптозом, загоєнням ран, репродукцією й ангиогенезом (Antonopoulou S., 2024). Різнопланові ефекти ФАТ зумовлюють його роль у патогенезі сепсису, злоякісних новоутворень, ускладнень цукрового діабету, хвороб нирок, алергопатологій тощо (Ashraf M.A., Nookala V., 2023). У пацієнтів зі злоякісними пухлинами ФАТ здатен взаємодіяти з хіміотерапевтичними препаратами. Зокрема, цей медіатор посилено екскретується в разі призначення цитотоксичних засобів, що може зумовлювати доцільність призначення інгібіторів ФАТ як ад'ювантних засобів у лікуванні новоутворень (Tsoupras A. et al., 2024).

ФАТ реалізує свою дію шляхом зв'язування з відповідним рецептором, розташованим на плазматичній та ядерній мембрані й експресованим у багатьох типах клітин і тканин. Рецептор ФАТ також взаємодіє з окисненими фосфоліпідами, подібними до ФАТ, і розпізнає компоненти бактерійної стінки, як-от ліпотьейхоева кислота та ліпополісахариди. На активність і метаболізм ФАТ впливають різні чинники, зокрема дієта, спосіб життя та вплив довкілля. У зв'язку з важливою роллю ФАТ у розвитку хронічних захворювань, він є перспективною терапевтичною мішенню, у зв'язку з чим ведуться активні дослідження природних і синтетичних антагоністів ФАТ (Antonopoulou S., 2024).

Однією з речовин, що досліджуються в контексті впливу на ФАТ, зокрема в онкології, є рупатадин. Наприклад, у разі раку яєчників відзначається надмірна експресія рецепторів ФАТ, яку пов'язують з розвитком, метастазуванням і ангиогенезом пухлини, а також із захистом пухлинних клітин від апоптозу. E. Deuster і співавт. (2021) дослідили зразки тканин раку яєчників, отримані від 156 пацієнток, оцінивши в них експресію рецепторів ФАТ. Було з'ясовано, що цей показник виступає незалежним прогностичним чинником: середня виживаність жінок з підвищеною експресією рецепторів ФАТ становила 83,48 місяця, а жінок з низькою експресією цих рецепторів – 155,03 місяця. Крім того, пацієнтки з підвищеною експресією рецепторів ФАТ мали достовірно вищу ймовірність рецидивів раку. Автори також виявили, що обробка пухлинних клітинних ліній раку яєчників *in vitro* асоціювалася зі зниженням проліферації, міграції та виживаності клітин. Отримані дані стосувалися світлоклітинного, серозного, з мутацією BRCA1 та ендометріюідного раку яєчників. На думку дослідників, цей антипроліферативний вплив рупатадину зумовлений не лише антагонізмом до рецепторів ФАТ, а й антагонізмом до H₁-гістамінових рецепторів, підвищена експресія котрих відзначається при раку ендометрія. Численні клінічні випробування рупатадину як антиалергічного засобу

довели його довготермінову безпеку, на відміну від інших експериментальних блокторів ФАТ, дослідження котрих поки що не проводилися. У зв'язку з цим доцільне подальше вивчення рупатадину як засобу для протидії пухлинному росту за раку яєчників, а також інших видів раку, оскільки, наприклад, у разі меланоми для антагоністів рецепторів ФАТ було продемонстровано здатність потенціювати ефект хіміотерапії. Описано також синергію антагоністів ФАТ і цисплатину.

Важливо, що потужність і антигістамінної, й анти-ФАТ-активності рупатадину перевищує показники інших антигістамінних препаратів (рис. 2; Church M.K. et al., 2010).

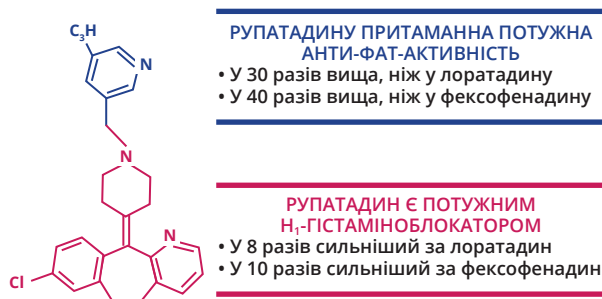


Рис. 2. Рупатадин: потужний блоктор гістаміну та ФАТ

Рупатадин демонструє активність не лише при новоутвореннях, а й у разі інших патологічних станів, наприклад діабетичної нефропатії. Експериментальне дослідження Н.М. Hafez і співавт. (2020) продемонструвало, що при стрептозоцин-індукованому цукровому діабеті застосування рупатадину знижувало всі патологічно підвищені сироваткові маркери дисглікемії, а також покращувало гістопатологічну картину. Крім того, рупатадин нормалізував окисно-відновний баланс і знижував уміст фактора некрозу пухлин-α та фактора росту пухлин-β₁. Експериментальний діабет зумовлював передчасне старіння клітин, натомість застосування рупатадину протидіяло цьому несприятливому ефекту. Отже, рупатадин чинить значну протизапальну, антиоксидантну та ренозахисну дію.

У разі ожиріння – пандемії нашого часу – ФАТ відіграє подвійну роль. Фізіологічні рівні ФАТ у жировій тканині та її мікрооточенні чинять сприятливий аутокринний ефект, забезпечуючи підтримання належного стану жирової тканини. Водночас в умовах надмірного окисного стресу та запалення клітини крові й ендотеліоцити виробляють підвищену кількість ФАТ, який за рахунок пара- та юстакринних механізмів призводить до подальшого посилення запалення й тромбозу (Antonopoulou S., 2025).

Роль ФАТ добре вивчена при алергічних захворюваннях. Цей медіатор виступає найпотужнішим індуктором судинної проникності, внаслідок чого відіграє головну роль у розвитку ринореї та закладеності носа. У зразках плазми крові та промивних

вод носа пацієнтів з алергічним ринітом і бронхіальною астмою було виявлено підвищений уміст ФАТ. Провокаційні проби з ФАТ відтворюють симптоми риніту й астми, погіршують прохідність носових ходів, спричиняють еозинофілну та нейтрофілну інфільтрацію верхніх дихальних шляхів, підвищують гіперчутливість носової порожнини. ФАТ бере участь також у імунній і запальній відповіді при бронхіальній астмі, індукуючи бронхоконстрикцію, підвищуючи гіперчутливість бронхів, спричиняючи вироблення слизу та підвищуючи проникність легеневої судин. Експериментальні дослідження свідчать, що терапевтичні стратегії, спрямовані на блокаду ФАТ й інших, відмінних від гістаміну медіаторів, мають потенціал покращення контролю астми та зменшення бронхоспазму. Проте дотепер існує потреба в клінічних дослідженнях (Munoz-Cano R.M. et al., 2019).

У пацієнтів із кропив'янкою ФАТ підвищує проникність судин шкіри, посилюючи ефект інших медіаторів і спричиняючи утворення пухирів. Дослідження свідчать, що в пацієнтів зі спонтанною хронічною кропив'янкою спостерігаються вищий рівень ФАТ і нижчий уміст ферменту ацетилгідролази, який його руйнує, порівняно з відносно здоровими особами. Цікаво, що підвищення вмісту ФАТ (>5000 пг/мл) корелює з відсутністю відповіді на антигістамінні препарати (Munoz-Cano R.M. et al., 2019).

Для того щоб підтвердити вищу ефективність комбінованої гістамінової блокади та блокади ФАТ порівняно зі стандартною гістаміновою блокадою, R.M. Munoz-Cano та співавт. (2013) провели подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в якому пацієнтам, які протягом 4 днів до того отримували левоцетиризин або рупатадин, проводилася провокаційна проба з ФАТ. Результати показали, що рупатадин, на відміну від левоцетиризину, достовірно зменшував ФАТ-індуковані симптоми в пацієнтів з алергічним ринітом. Найпотужнішим виявився вплив на закладеність носа та ринорею. За умови застосування рупатадину сумарне зниження оцінки за шкалою 4 основних назальних симптомів

(Т4SS) через 1 годину становило 73%, а на тлі застосування левоцетиризину – лише 23%. Проведене тими самими авторами дослідження *in vitro* виявило, що рупатадин у концентрації 5, 10 і 25 мкмоль інгібував дегрануляцію опасистих клітин – один із ключових елементів патогенезу алергічних захворювань – на 40, 53 та 46%. Натомість левоцетиризин і дезлоратадин (обидва в концентрації 1 мкмоль) інгібували процес дегрануляції лише на 3 та 3,5% відповідно. У висновку наукової роботи дослідники вказали, що завдяки цьому ефекту рупатадин може бути ефективнішим у лікуванні анафілаксії, ніж інші антигістамінні засоби (Munoz-Cano R.M. et al., 2012).

Загалом ФАТ відіграє важливу роль у патогенезі алергічного риніту, а блокада цього медіатора, відповідно, зменшує вираженість клінічної симптоматики. Антигістамінні засоби з анти-ФАТ-активністю можуть забезпечувати кращий контроль назальних симптомів порівняно із застосуванням протиалергічних препаратів, яким не притаманний анти-ФАТ-ефект. Науковцями світу вивчалася велика кількість антигістамінних препаратів з анти-ФАТ-потенціалом (рупатадин, азеластин, кетотифен, епінастин), але лише рупатадин продемонстрував здатність інгібувати вивільнення ФАТ у носовій порожнині в кількох дослідженнях *in vitro* й *in vivo* (Munoz-Cano R.M. et al., 2019).

Отже, медична наука продовжує з'ясовувати нюанси патогенетичного підґрунтя найпоширеніших захворювань (алергічних, серцево-судинних, злоякісних тощо), оскільки з огляду на ці нюанси можливими стають відкриття нових терапевтичних мішеней і створення нових фармакопрепаратів чи переосмислення старих. Один з фокусів уваги науковців – це ФАТ, який не лише активує тромбоцити, а й бере участь у процесах запалення, дегрануляції опасистих клітин, апоптозу. Серед досліджуваних молекул зі впливом на ФАТ багатий потенціал має рупатадин – відомий антигістамінний препарат, якому притаманна анти-ФАТ-активність, що зумовлює доцільність подальшого його вивчення як протипухлинного, протизапального й антиоксидантного засобу.

Література

1. New Insights into Platelet-Activating Factor. Available at: https://www.imrpress.com/journal/FBL/special_issues/platelet-activating_factor.
2. Tsoupras A.B., Iatrou C., Frangia C., Demopoulos C.A. The implication of platelet activating factor in cancer growth and metastasis: potent beneficial role of PAF-inhibitors and antioxidants. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2009; 9 (4): 390-399. doi: 10.2174/187152609788922555. PMID: 19689381.
3. Deuster E., Hysenaj I., Kahaly M., Schmoekel E., Mayr D., et al. The platelet-activating factor receptor's association with the outcome of ovarian cancer patients and its experimental inhibition by rupatadine. *Cells*. 2021 Sep 7; 10 (9): 2337. doi: 10.3390/cells10092337.
4. Church M.K. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br. J. Dermatol.* 2010 Dec; 163 (6): 1330-1332. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10029.x.
5. Hafez H.M., Abdel-Hakeem E.A., Hassanein H. Rupatadine, a dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF), attenuates experimentally induced diabetic nephropathy in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020 Aug; 393 (8): 1487-1500. doi: 10.1007/s00210-020-01856-8. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200462.
6. Muñoz-Cano R.M., Casas-Saucedo R., Valero Santiago A., Bobolea I., Ribó P., Molló J. Platelet-activating factor (PAF) in allergic rhinitis: clinical and therapeutic implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (9): 1338. doi: 10.3390/jcm8091338.
7. Muñoz-Cano R., Valero A., Izquierdo I., Sánchez-López J., Doménech A., et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over design. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9: 43.
8. Munoz-Cano R., et al. Effects of rupatadine on platelet activating factor (PAF)-induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Feb; Vol. 129; Issue 2; AB122.
9. Antonopoulou S. Platelet-activating factor-induced inflammation in obesity: a two-sided coin of protection and risk. *Cells*. 2025; 14 (7): 471. doi: 10.3390/cells14070471.
10. Klein M., Dao V., Khan F. A review of platelet-activating factor as a potential contributor to morbidity and mortality associated with severe COVID-19. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27. doi: 10.1177/10760296211051764.
11. Biochemistry of Platelet Activating Factor. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557392>.
12. Tsoupras A., Adamantidi T., Finos M.A., Philippopoulos A., Detopoulou P., et al. Re-assessing the role of platelet activating factor and its inflammatory signaling and inhibitors in cancer and anti-cancer strategies. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2024; 29 (10): 345. doi: 10.31083/jfb12910345.

Рупафін

Рупатадин, таблетки 10 мг

Рупатадин пероральний розчин для дітей 1 мг/мл



- ✓ Швидка подвійна дія (анти-H1 і анти-ФАТ)
- ✓ Доведено безпечний, у тому числі для дітей
- ✓ Прийом 1 раз на добу

Інформація про лікарські засоби Рупафін (Р.П. UA/18949/01/01 від 10.09.2021, Р.П. UA/20493/01/01 від 17.06.2024) для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби Рупафін, у тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкціях для медичного застосування, які містяться на <http://www.drzt.com.ua/>. Реклам

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;27(3):161-168. 2. Mali R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010; Vol. 136, No 8, P. 796-800. 3. Donato E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 4. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. Allergy. 1998;53(Suppl):131. 5. Vuurman E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007;22(5):289-297. 6. 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. 7. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24(2):144-50. 8. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(1):55-61. 9. Izquierdo I, Potter P, Maspero J, et al. Rupatadine oral solution improves rhino-conjunctive symptoms control in children with 6-11 years weighing >25 kg with persistent allergic rhinitis. Clin Trans Allergy. 2013;3(Suppl 2):P33. 10. Gonz lez-N ez V et al. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria. Expert Opinion on Drug Safety. 2016. Vol. 15, No. 10, 1438-1448



ZENTIVA

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



*С.В. Зайков,
доктор медичних наук, професор,
Національний університет
охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика (м. Київ)*

*І.В. Гогунська,
докторка медичних наук, професорка,
ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України» (м. Київ)*



ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ОРИГІНАЛЬНОГО Й ГЕНЕРИЧНОГО ПРЕПАРАТІВ МОНТЕЛУКАСТУ НАТРІЮ В БАЗИСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ВІРУС-ІНДУКОВАНИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ



АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Бронхіальна астма (БА) є найпоширенішим хронічним захворюванням дихальних шляхів. Незважаючи на появу високоефективних лікарських засобів і успіхів у веденні осіб з астмою, її загострення продовжують становити значний тягар для пацієнтів, їхніх родин, суспільства та системи охорони здоров'я [35]. Загострення БА характеризуються прогресивним наростанням інтенсивності симптомів, порушенням функції легень і являють собою погіршення звичайного стану пацієнта, що потребує посилення лікування. Загострення пов'язані з дихальною недостатністю, погіршенням якості життя пацієнтів, потребою в лікуванні системними кортикостероїдами та ризиком небажаних проявів від їх застосування, а також підвищеним ризиком астмазалежної смертності [18].

Загострення астми виникають унаслідок багатосторонньої взаємодії між чинниками довкілля й індивідуальними характеристиками пацієнта. Серед численних тригерів загострень, як-от дія алергенів та інших типів інгаляційного впливу (наприклад, факторів забруднення довкілля, погодних умов), низька прихильність пацієнтів до терапії, неконтрольований перебіг БА, куріння та генетичний поліморфізм, саме респіраторні вірусні інфекції (РВІ), особливо спричинені риновірусом, є переважними в різних вікових групах пацієнтів [18, 35]. Вважається, що близько 95% випадків загострень астми в дітей і близько 78% у дорослих пов'язані

з вірусними інфекціями [37]. Доведено тісний зв'язок між РВІ та виникненням астми, зокрема з респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV) і риновірусом (RV) [9].

Між механізмами патогенезу БА та РВІ є різноспрямований взаємозв'язок, але поєднаний вплив алергенів і вірусів чинить шкідливий синергічний ефект на клінічний перебіг астми та результати її лікування [28]. Сенсibiliзація до аероалергенів не тільки бере безпосередню й активну участь у розвитку астми, але й підвищує сприйнятливості пацієнтів до рецидивних РВІ [35]. Підвищена чутливість до вірусів може бути спричинена первинним дефектом уродженого противірусного імунітету в деяких осіб з астмою, пов'язаним з підвищеною уразливістю епітелію та його бар'єрною дисфункцією, або дефектами у виробленні Toll-подібного рецептора-7 чи інтерферогенезу. Також відомо, що сенсibiliзація до аероалергенів та/або наявність еозинофільного запалення пригнічують і механізми набутого противірусного імунітету [8].

Атопічна та неатопічна БА відрізняються тим, як імунні клітини бронхіального епітелію реагують на вірусні інфекції. Зв'язаний з алергеном імуноглобулін Е (IgE) пригнічує вироблення інтерферону (IFN-I) плазмоцитоїдними дендритними клітинами та супресором сигналізації цитокінів, що виробляється Th2-хелперами. Вроджені лімфоїдні клітини пригнічують вироблення противірусних IFN Th1-хелперами й епітеліальними клітинами [28]. Макрофаги через інтерлейкін-13 (IL-13) зумовлюють стимуляцію хітиназоподібного білка Ym1,

який пригнічує протівірусний імунітет. Хітинази та білки, подібні до хітинази, значно активуються при астмі й пов'язані зі зниженням протівірусного захисту в пацієнтів з нейтрофільним фенотипом астми [8].

Пов'язані з БА порушення захисних механізмів і структурні аномалії підвищують чутливість організму осіб з астмою до респіраторних вірусів. Окрім того, хронічне запалення дихальних шляхів і зниження мукоциліарного кліренсу на тлі зміненої імунної відповіді сприяють реплікації та поширенню вірусів [40].

Своєю чергою, респіраторні віруси уражають епітелій дихальних шляхів і можуть призвести до запалення 2-го типу, яке й так характерне для більшості пацієнтів з БА, що супроводжується переважанням серед запальних клітин еозинофілів, які є ключовими для подальшої ескалації запальної відповіді. Наявність запалення 2-го типу та відповідне підвищення рівня певних біомаркерів істотно впливають на ризик і механізми розвитку вірус-індукованих загострень астми [35].

Вірус-індуковані загострення астми відрізняються від інших загострень астми навіть на молекулярному рівні та зазвичай мають більшу тяжкість. Після RPI повільно, але на тривалий час підвищуються рівні цитокінів Th2. Це може пояснити тривалі післяінфекційні симптоми, які спостерігаються в пацієнтів з астмою. Існує реципрокний патогенний механізм, який продовжує цикл вірусної інфекції та запалення дихальних шляхів. У післяінфекційний період пацієнти мають підвищений ризик загострень астми ще й неінфекційної природи, оскільки віруси пошкоджують епітеліальний бар'єр дихальних шляхів, тим самим відкриваючи шлях для агресивної дії алергенів та інших тригерних факторів, які спричиняють наступні загострення хвороби [28, 35].

Тобто пацієнти з астмою не тільки більш схильні до вірусних інфекцій, але й переживають тяжчі загострення астми та триваліше відновлення стану здоров'я після кожного епізоду RPI й загострення БА. Запальна реакція, зумовлена вірусними патогенами, може посилити бронхоконстрикцію та гіперсекрецію слизу, що додатково погіршує дихальну функцію. Такі вірусні інфекції загалом спричиняють прогресування хронічних захворювань легень [40].

Етіологічне різноманіття вірусів, які призводять до загострення БА, представлено риновірусами, RSV, вірусами грипу, парагрипу, метапневмовірусом, ентеровірусами й аденовірусами, бокавірусом, цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу [34]. Проте саме RV є основним інфекційним чинником загострення астми. Молекулярна фізіологія свідчить, що в основі загострень астми, спричинених RV,

лежить як додаткова активація запалення T2, так і зміни у виробленні IFN. Еозинофіли сприяють імунній відповіді, індукованій RV, через еозинофілопосередковану презентацію антигена й ініціацію протівірусної відповіді Т-клітин, що, своєю чергою, спричиняє запалення дихальних шляхів і посилює симптоми астми. Після зараження RV у дихальних шляхах активуються кілька сигнальних молекул T2, включно з IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 та IL-33, які пов'язані зі збільшенням кількості еозинофілів у нижніх дихальних шляхах пацієнтів з астмою [37]. RSV є поширеним респіраторним збудником серед немовлят, особливо віком 2-3 місяці, відповідальним за приблизно 80% інфекцій нижніх дихальних шляхів. Це провідний тригер бронхіоліту та пневмонії в дітей раннього віку та є причиною гіперреактивності дихальних шляхів, візінгу й астми в 30-40% випадків. Підвищене утворення слизу є ключовим механізмом, що спричиняє тяжкий перебіг бронхіту та підвищений ризик загострення астми через вплив RSV [25].

На віруси грипу припадає близько 25% випадків загострення астми протягом відповідного епідемічного сезону. Дослідження на мишах показали, що шляхи запалення, пов'язані з і T2, і не T2, спричиняють загострення астми, пов'язані з вірусом грипу. Він може загострити перебіг астми, в тому числі, шляхом участі в ремоделюванні дихальних шляхів, що погіршує подальший прогноз для осіб з БА [25, 37].

Участь інших збудників у вірус-індукованих загостреннях астми є пропорційно меншою, але не менш клінічно важливою. Після пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) спостерігається зміна сезонності RPI. Відбулося збільшення післяпандемічної захворюваності на грип, метапневмовірус, RSV і RV. Не лише зросла загальна кількість випадків, а й різко змістився пік захворюваності для певних вірусів [28].

Отже, RPI залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки вони спричиняють високу захворюваність і смертність, особливо серед уразливих груп населення, дітей, людей похилого віку й осіб зі зниженим імунітетом. Це надзвичайно актуально і для пацієнтів, які страждають на БА, в тому числі дітей і дорослих, і для лікарів, які ними опікуються, адже вірусні інфекції призводять до загострень, обтяжують подальший перебіг захворювання та потребують не тільки лікування, але й раціональної профілактики як RPI, так і загострень астми.

Хоча механізми, що лежать в основі вірус-індукованих загострень БА, до кінця не встановлені, роль багатьох молекулярних факторів і запальних клітин у цьому процесі є безсумнівною [42]. Одними

з найважливіших ефекторів запалення виступають цистеїнілові лейкотрієни, які зв'язуються з відповідними рецепторами CysLT1 і реалізують розвиток бронхоспазму, активацію виділення мокротиння, підвищення проникності судин, збільшення кількості еозинофілів. Показано, що під час спровокованих РВІ загострень БА кількість цистеїнілових лейкотрієнів у дихальних шляхах істотно зростає [13, 17, 32]. Ефективно усунути вплив цистеїнілових лейкотрієнів на пацієнтів з БА й алергічним ринітом можливо завдяки використанню специфічних антагоністів їхніх рецепторів, зокрема монтелукасту. Саме ця група так званих антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) здатна підсилити протизапальні ефекти інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), які не гальмують продукцію лейкотрієнів, і знижувати побічні ефекти останніх завдяки зменшенню їх кумулятивної дози [39]. У реальній клінічній практиці доведено, що селективний антагоніст АЛТР монтелукаст запобігає вірус-індукованим загостренням БА в дітей і дорослих [6, 11, 24, 36]. Переваги монтелукасту було зафіксовано як у осіб, які вживали ІКС, так і в пацієнтів, які не лікувалися ними. Навіть короткий курс монтелукасту (в межах 7 днів), розпочатий одразу після появи симптомів РВІ чи ознак загострення БА, здатен зменшити кількість відвідувань лікаря та госпіталізацій, тривалість хвороби, застосування β -агоністів і пероральних кортикостероїдів (преднізолону) [6, 36].

Поєднане застосування АЛТР та ІКС є дієвим у лікуванні вірус-індукованих загострень, аніж монотерапія ІКС [33]. Метааналіз 11 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1097 дітей з кашльовим варіантом БА продемонстрував, що порівняно з монотерапією будесонідом призначення комбінації ІКС і монтелукасту забезпечувало вищі показники відповіді на лікування, вираженіше зменшення частоти епізодів БА та покращення функції легень, у тому числі зростання об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁). Частота побічних ефектів у групах монотерапії та комбінованого лікування не відрізнялася [44].

Загалом монтелукаст є добре вивченим і найширше застосовуваним АЛТР у низці європейських і азійських країн [10, 20, 29]. Його ефективність засвідчена багатьма світовими рекомендаціями, зокрема Ініціативи «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA) та Глобальної ініціативи з БА (GINA). Важливо також те, що монтелукаст не лише чинить негайну протизапальну та протиалергічну дію, але й запобігає ремоделюванню дихальних шляхів, як було підтверджено достовірним зниженням одного з маркерів такого ремоделювання – С-кінцевого пептиду проколагену 1-го типу. Монтелукасту властиві також плейотропні ефекти,

як-от блокування еозинофіл-індукованої трансформації епітеліальних клітин у мезенхімальні, зменшення маси непосмугованої м'язової тканини дихальних шляхів, зниження рівнів прозапальних цитокінів у бронхіальному дереві, протидія фіброзу легень [21, 22, 26, 38].

Отож АЛТР монтелукаст має широкий спектр фармакологічних властивостей, що дає йому змогу в пацієнтів з БА знижувати частоту виникнення РВІ та загострень астми. Виражене гальмування еозинофільного запалення в нижніх дихальних шляхах під дією монтелукасту зумовлює доцільність його застосування в профілактиці та лікуванні епізодів БА різного походження, в тому числі різноманітних сезонних загострень, опосередкованих як пилом рослин, так і РВІ [23, 30]. Слід підкреслити, що основний масив доказових даних щодо ефективності та безпечності застосування монтелукасту натрію було отримано при використанні оригінального препарату Сингуляр.

Останнім часом у зв'язку з обмеженням державних витрат на охорону здоров'я в низці країн значно посилилася увага до використання генеричних препаратів. Навіть в економічно розвинених країнах застосування генериків стимулюється державою при обов'язковому дотриманні патентних прав виробників оригінальних лікарських засобів. В економічному аспекті генерик завжди буде кращим за оригінальний препарат, оскільки не потребує величезних фінансових витрат на створення та подальше вивчення властивостей, а також є доступнішим широким верствам населення завдяки нижчій вартості порівняно з оригінальним препаратом. А ось питання ефективності та безпеки при застосуванні генеричних препаратів залишається відкритим. Для того щоб говорити про можливість заміни оригінального препарату генеричним, а також їх ідентичну ефективність і безпеку, потрібно дослідити біоеквівалентність. У цьому випадку вивчається й порівнюється біодоступність оригінального препарату та генерика. Своєю чергою, на рівень біоеквівалентності може впливати й низка фармацевтичних чинників: фізико-хімічні властивості та якість субстанції, допоміжні речовини, технологічний процес, умови зберігання, тип упаковки тощо. Наявність біоеквівалентності дає змогу з високим ступенем імовірності припускати, але не стверджувати наявність терапевтичної еквівалентності, яка дорівнює клінічній ефективності та безпеці. Отже, саме терапевтична еквівалентність є основною вимогою взаємозамінності лікарських засобів. Утім, як показує практика, при виробництві генеричного препарату не завжди є можливість врахувати всі чинники, які необхідні для збереження якості субстанції, її терапевтичної еквівалентності,

ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ І АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ⁴

ТАБЛЕТКА НА ДОБУ
СИНГУЛЯР®†
(монтелукаст натрію)

**НЕПОВТОРНА
КОМПОЗИЦІЯ
БРЕНДУ** В УКРАЇНІ

- Зареєстрований в 108 країнах світу²
- 26 років на світовому ринку²
- Більше ніж 200 глобальних клінічних досліджень³

ORGANON

PROPHARMA

†СИНГУЛЯР® (SINGULAIR®) – зареєстрована торгова марка групи компаній Органон.

1. РП препаратів з діючою речовиною монтелукаст, зареєстрованих в Україні: UA/13872/01/02, UA/13872/01/01, UA/17072/01/01, UA/12439/01/02, UA/12439/01/01, UA/12439/02/01, UA/15649/01/01, UA/10397/01/01, UA/10397/01/02, UA/14000/01/01, UA/10397/02/01, UA/15178/01/03, UA/15178/01/02, UA/17104/01/01, UA/17072/02/01, UA/10555/01/01, UA/16297/02/01, UA/16297/02/02, UA/16297/01/01, UA/14663/01/02, UA/10511/02/02, UA/10511/02/01, UA/10511/01/01, UA/15178/01/01, UA/15737/01/01, UA/15737/01/02, UA/14663/01/03, UA/14341/01/02, UA/14341/01/01, UA/14663/01/01. 2. Внутрішні дані групи компаній ОРГАНОН. 3. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=singulair+AND+MK0476> дата останнього доступу 18.03.2025. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Сингуляр® 4 мг – р/п №UA/10208/01/01, Сингуляр® 5 мг – р/п №UA/10208/01/02, Сингуляр® 10 мг – р/п №UA/10208/01/03.

Коротка інформація з безпеки лікарського засобу СИНГУЛЯР® (SINGULAIR®) Реєстраційне посвідчення UA/10208/01/01, UA/10208/01/02, UA/10208/01/03 **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить монтелукаст натрію 10,4 мг (еквівалент монтелукасту 10 мг). 1 таблетка жувальна містить монтелукаст натрію 4,16 мг (еквівалент монтелукасту 4 мг) або 5,2 мг (еквівалент монтелукасту 5 мг). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Дитячий вік до 15 років (для дози 10 мг), вік до 2 років для дози 4 мг, до 6 років для дози 5 мг. **Побічні реакції.** Часті побічні реакції (від $\geq 1/100$ до $<1/10$) у клінічних дослідженнях: головний біль, абдомінальний біль. У постмаркетинговий період повідомляли про такі побічні реакції: інфекції верхніх дихальних шляхів, тенденція до посилення кровоточивості, тромбоцитопенія, реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія, еозинофілія, інфільтрація печінки, порушення сну, у тому числі нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, агітація, включаючи агресивну поведінку або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор), порушення уваги, погіршення пам'яті, тик, галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсесивно-компульсивні розлади, дисфемія, запаморочення, млявість, парестезія/гіпоестезія, судороги, пальпітація, носова кровотеча, синдром Чарга-Стросс, легенева еозинофілія, діарея, нудота, блювання, сухість у роті, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки), висип, гематома, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, вузликова еритема, мультиформна еритема, артралгія, міалгія, включаючи м'язові судороги, енурез у дітей, пірексія, астения/втома, недомагання, набряк. Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій, таких як зміна поведінки, депресія та суїцидальність, у пацієнтів усіх вікових груп, які приймали монтелукаст. Прояви можуть бути серйозними і тривати, якщо лікування не припинити. Тому застосування монтелукасту слід припинити, якщо виникають психоневрологічні симптоми. Пацієнти та/або доглядачі повинні бути уважними до психоневрологічних реакцій і повідомляти свого лікаря про виникнення змін у поведінці. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Сингуляр® можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування астми. Оскільки монтелукаст метаболізується CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно бути обережним, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначають одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином. **Особливості застосування.** Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдними засобами. Немає даних, які підтверджують, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшити при одночасному застосуванні монтелукасту. Лікування монтелукастом не дає змоги пацієнтам з аспіринзалежною астмою застосовувати аспірин чи інші нестероїдні протизапальні засоби. Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Сингуляр® слід застосовувати в період вагітності лише за явної потреби. Сингуляр® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним. **Діти.** Таблетки жувальні по 4 мг застосовують дітям віком від 2 до 5 років. Таблетки жувальні по 5мг застосовують дітям віком від 6 до 14 років. Таблетки по 10мг застосовують пацієнтам віком від 15 років.

Категорія відпуску. За рецептом.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «УА «Про-Фарма» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтеся з чинною інструкцією для медичного застосування. Цей матеріал створено за інформаційної / фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». ©2025 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «Органон Україна», Бізнес центр "Avenue 53", Проспект Берестейський, 53, Київ 03067, Україна, тел. +38 044 392 21 44. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компаній ОРГАНОН, напишіть нам: procs.ukraine.cis@organon.com або зателефонуйте +38 044 392 21 44; +38 050 692 21 44. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компаній Органон зателефонуйте нам + 38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua Матеріал дійсний до: 01.05.2027 UA-SNG-110153

та, відповідно, відтворити точну копію оригінального препарату [1].

Оскільки монтелукаст є перспективним препаратом для лікування пацієнтів з вірус-індукованими загостреннями БА, **метою нашого дослідження** стала оцінка ефективності та переносимості оригінального (Сингуляр) і генеричного препаратів монтелукасту натрію в пацієнтів з вірус-індукованою БА протягом 3 місяців спостереження. Відповідно до мети було сформульовано такі завдання дослідження:

1. Оцінити денні симптоми БА (кількість на тиждень), нічні симптоми БА (кількість на тиждень) у пацієнтів з вірус-індукованою БА з додаванням до терапії оригінального та генеричного препаратів монтелукасту натрію з оцінкою даних функціонального й лабораторного досліджень:
 - показники тестування легеневої функції (ТЛФ);
 - концентрація фракційного оксиду азоту (NO) в повітрі, що видихається (FeNO);
 - кількість еозинофілів (Еоз) периферичної крові.
2. Комплексна оцінка ефективності застосування оригінального та генеричного препаратів монтелукасту натрію (визначається наприкінці лікування) на підставі аналізу таких показників:
 - частота випадків РВІ;
 - тяжкість епізоду РВІ;
 - тривалість епізоду РВІ;
 - частота загострень БА;
 - тяжкість загострення БА;
 - тривалість загострення БА;
 - частота потреби в засобах «швидкої допомоги»;
 - частота потреби в додаткових дозах ІКС;
 - частота потреби в системних кортикостероїдах;
 - частота звернень у відділення невідкладної допомоги;
 - частота госпіталізацій;
 - значення ОФВ₁;
 - значення пікової швидкості видиху (ПШВ);
 - концентрація FeNO (ppb);
 - кількість Еоз (%);
 - оцінка контролю БА до та після лікування з використанням оригінального й генеричного препаратів монтелукасту натрію (контрольований перебіг, частковий контроль, неконтрольований перебіг).
3. Комплексна оцінка переносимості оригінального та генеричного препаратів монтелукасту натрію (визначається наприкінці лікування) з огляду на аналіз випадків небажаних проявів побічної дії препарату, зміни у зв'язку з цим режиму терапії, а також на підставі оцінки переносимості лікування пацієнтом і лікарем.



МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це було спостережне одноцентрове відкрите проспективне дослідження пацієнтів з БА тривалістю 3 місяці, до якого ввійшли 60 пацієнтів з вірус-індукованими загостреннями БА. Усі пацієнти отримали консультацію й амбулаторне лікування на клінічній базі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, що розташована в ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ).

Дизайн дослідження:

1. Група пацієнтів з вірус-індукованими загостреннями БА (n=30), які у складі базисної терапії отримували оригінальний АЛТР (Сингуляр), таблетки 10 мг 1 раз на день (вечірній прийом) (група дослідження – ГД).
2. Група пацієнтів з вірус-індукованими загостреннями БА (n=30), які у складі базисної терапії отримували генеричний АЛТР вітчизняного виробництва, таблетки 10 мг 1 раз на день (вечірній прийом) (група порівняння – ГП).

Критерії залучення в дослідження:

1. Ознайомлення пацієнта з протоколом дослідження та підписання ним форми поінформованої згоди на участь у дослідженні.
2. Вік пацієнтів ≥ 18 років.
3. Діагноз БА, встановлений відповідно до критеріїв Наказу № 868 МОЗ України від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при БА» та відповідно до поточної редакції міжнародної настанови GINA (2024), не менш ніж за 1 рік до початку дослідження.
4. Значення показника ОФВ₁ $< 80\%$ від належного.
5. Зворотність показника ОФВ₁ у пробі з 400 мкг салбутамолу $\geq 12\%$ (або ≥ 200 мл).
6. Частково контрольований або неконтрольований перебіг БА: денні симптоми БА > 2 рази на тиждень, нічні > 1 раз на 2 тижні; потреба в бронхолітиках швидкої дії > 2 рази на тиждень, можливе обмеження фізичної активності внаслідок хвороби.
7. Перебування пацієнта на 2-4-му ступені лікування БА за рекомендаціями GINA (2024).
8. Анамнестичний зв'язок попередніх загострень БА в пацієнта під час епідемії/спалаху РВІ.
9. Критерії РВІ: наявність щонайменше 2 з таких симптомів, як чхання, кашель, закладеність носа, ринорея, біль у горлі, гарячка ($> 38^\circ\text{C}$).
10. Критерії загострення БА: посилення свистячих хрипів, відчуття стискання грудної клітки, задишка чи свистячі хрипи під час обстеження.

11. Критерії PBI-індукованих загострень БА: поєднання симптомів PBI та БА.

Критерії вилучення з дослідження:

1. Вагітність, період лактації.
2. Наявність у пацієнта інших захворювань легень, які могли би вплинути на результати дослідження.
3. Приймання системних кортикостероїдів, інших протизапальних препаратів, антибіотиків, противірусних засобів в останні 3 місяці перед початком дослідження.
4. Використання алергеноспецифічної імунотерапії, біологічної терапії в процесі дослідження.
5. Зміни в базисній терапії БА в останні 4 тижні перед початком дослідження.
6. Тяжкі неконтрольовані супутні хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок, неврологічні та психіатричні захворювання, алкоголізм, наркоманія.
7. Медикаментозна алергія на препарат, що досліджується, або його складові частини.
8. Відмова від участі в дослідженні.
9. Порушення режиму лікування.
10. Розвиток серйозної непередбачуваної побічної дії препарату, що досліджується.

Отже, відповідно до мети дослідження пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи. Діагноз БА встановлювався за загальноприйнятими критеріями згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при БА» [5]. Тяжкість і контрольованість БА визначено за критеріями, що ґрунтуються на міжнародних рекомендаціях і наведені в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» й адаптованій клінічній настанові з БА [7, 18]. Усі пацієнти отримували стандартну терапію: базисну – ІКС (будесонід або флутиказон) у низьких або середніх дозах у комбінації з β_2 -агоністами (формотерол або салметерол) тривалої дії (БАТД) [18, 31, 43]. Серед обстежених обох груп дещо переважали жінки (60,0 проти 40,0% у ГД та 56,7 проти 43,3% у ГП). Середній вік обстежених в обох групах становив 39,45±8,34 та 41,04±7,94 року відповідно. Тривалість періоду від моменту встановлення діагнозу БА становила 10,37±5,11 року в ГД та 12,24±4,85 року в ГП. Серед коморбідних захворювань у обстежених в обох групах переважали хронічний риносинусит з/без носових поліпів (у 20,0 та 30,0% осіб) і алергічний риніт (у 33,3 та 30,0% осіб), з метою лікування котрих пацієнти отримували назальні іригації сольовими розчинами й антигістамінні препарати. Ніколи не курили 60,0% осіб з ГД та 53,3% осіб

з ГП, продовжують курити на момент дослідження 13,3 та 20,0% обстежених. Індекс курця людини в обстежених становив 14,31±4,18 пачка-року в ГД та 16,35±4,68 пачка-року в ГП. Переважна більшість пацієнтів в обох групах перебувала на 2-3-му кроці лікування БА (80,0 та 73,3% спостережень відповідно), інші обстежені (20,0 та 26,7% випадків) – на 4-му кроці. Частково контрольований перебіг БА мали 73,3% осіб з ГД та 70,0% обстежених з ГП, а неконтрольований її перебіг – 26,7 та 30,0% пацієнтів відповідно. Отже, за статеві-віковим складом, тяжкістю перебігу, характером лікування до початку дослідження, рівнем контролю астми, індексом курця людини, супутньою патологією, тривалістю періоду встановлення діагнозу БА групи обстежених осіб були репрезентативними ($p>0,05$ для всіх випадків). Результати лікування пацієнтів обох груп оцінювали за динамікою даних клініко-функціонального й лабораторного обстежень. Було враховано верифіковані діагнози та дані консультацій суміжних спеціалістів, наявні результати загальноклінічних, функціональних і лабораторних обстежень. Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх виконання відповідала перегляду Гельсінської декларації 1983 р. Протокол дослідження було схвалено локальною етичною комісією, учасники були ознайомлені з погоджувальним листом і підписали його при залученні в дослідження, структура якого відповідала офіційно прийнятій. Усім пацієнтам виконувалася спірометрія з аналізом основних показників ТЛФ, які характеризують наявність і вираженість бронхообструкції, а саме: форсованої життєвої ємності легень (ЖЄЛ), ОФВ₁, максимальної об'ємної швидкості видиху при 25%, 50%, 75% ЖЄЛ (FEV₂₅, FEV₅₀, FEV₇₅), ПШВ. Дослідження проводилися зранку, після 12-14-годинної перерви в прийманні ліків з використанням апарату Master Screen PFT (SN 675125, 2008 р.) фірми Cardinal Health (Німеччина) [2, 3]. Концентрація FeNO визначалася неінвазивним методом за допомогою портативного пристрою NIOX VERO® FeNO. За норму була прийнята величина до 25 ppb. Кількість Еоз у периферичній крові визначали традиційним методом і виражали у відсотках. За норму була прийнята така їх кількість, яка дорівнювала 0,5-5% усіх лейкоцитів у формулі крові. Для моніторингу перебігу астми хворі щодня заповнювали щоденники індивідуального спостереження [12, 19]. Враховувалися такі показники: задишка, нічні пробудження через симптоми БА, ранкова скутість (відчуття стискання в грудній клітці зранку), денні симптоми хвороби, загальний астма-рахунок, додаткова потреба в короткотривалих β_2 -агоністах або комбінації будесонід/формотерол, а також побічна дія комбінації препаратів у вигляді шлунково-кишкових,

шкірних проявів і симптомів загострення БА. Ступінь вираженості симптомів оцінювався пацієнтами за 5-бальною шкалою (GINA, 2002): 0 – відсутність симптомів; 1 – легкий ступінь прояву; 2, 3 – помірний; 4, 5 – виражений [19]. Також проводився облік числа збільшення використання дози β_2 -агоністів короткої дії або комбінації будесонід/формотерол за потреби, системних кортикостероїдів, загострень та їхньої тяжкості, в тому числі пов'язаних з РВІ, викликів швидкої медичної допомоги з приводу астми, госпіталізацій з її приводу за період спостереження та днів перебування хворого в стаціонарі [12]. Статистична обробка виконувалася за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel з використанням методу дисперсійного аналізу, F-критерію, а також t-критерію Стьюдента. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності між групами (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05 [4].



РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливим критерієм оцінки ефективності лікування пацієнтів з БА є оцінка основних її клінічних проявів, які дають змогу судити про наявність

або відсутності контролю цього захворювання. Відповідні дані в динаміці спостереження наведено в таблиці 1.

Указані дані демонструють, що в обох групах терапія з використанням комбінації ІКС і БАТД з АЛТР виявила позитивну динаміку проявів астми в обстежених, що проявилася зниженням частоти денних і нічних симптомів астми, а також використання β_2 -агоністів на вимогу. У процесі терапії пацієнтів обох груп позитивна динаміка клінічних проявів БА визначилася вже через 1 місяць, але в ГД вона виявилася достовірно кращою за показником «нічні симптоми БА (кількість на тиждень)». Указана позитивна динаміка клінічних симптомів астми виявилася ще показовішою в обох групах обстежених через 3 місяці лікування, проведення якого дало змогу досягти контролю над перебігом БА в переважній кількості пацієнтів. При цьому ефективнішим за оцінкою клінічної симптоматики виявилася лікування пацієнтів з ГД через 3 місяці за всіма 3 критеріями, що оцінювалися. Слід окремо зауважити, що на тлі лікування оригінальним монтелукастом у осіб з ГД більшою мірою, ніж у пацієнтів з ГП, відбулася й регресія симптомів алергічного риніту.

ТАБЛИЦЯ 1. Динаміка клінічних проявів захворювання в обстежених (М+м)

Групи обстежених	Вихідні дані (візит 1)	Через 1 місяць лікування	Через 3 місяці лікування
Пацієнти з ГД (n=30)			
Денні симптоми БА (кількість на тиждень)	8,70+2,04	5,20+2,01*	1,30+0,15***
Нічні симптоми БА (кількість на тиждень)	2,60+0,37	1,30+0,14*	0,20+0,04***
Використання β_2 -агоністів (кількість на тиждень)	8,47+1,29	7,10+1,22*	1,32+0,18***
Пацієнти з ГП (n=30)			
Денні симптоми БА (кількість на тиждень)	7,80+2,11	6,40+2,05*	2,50+0,18***
Нічні симптоми БА (кількість на тиждень)	2,80+0,42	2,00+0,13#	0,80+0,16***
Використання β_2 -агоністів (кількість на тиждень)	9,10+1,31	7,44+1,19*	2,55+0,27***

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p<0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p<0,05$); # вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p<0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 2. Динаміка показників ТЛФ (у % від належних) у обстежених (М+м)

Показник	Вихідні дані (візит 1)		Через 1 місяць лікування		Через 3 місяці лікування	
	ГД	ГП	ГД	ГП	ГД	ГП
FVC	70,8+8,9	74,6+9,7	77,9+10,4	76,9+10,0	91,6+10,0**	85,8+9,1
ОФВ ₁	67,6+10,2	68,1+9,4	73,3+11,0	75,4+10,6	94,1+11,4**	87,6+8,9
FEV ₇₅	47,4+6,3	48,5+7,1	61,5+7,6*	60,7+6,8*	75,8+8,4**	72,5+7,9
FEV ₅₀	48,6+7,5	51,0+8,1	59,8+9,2*	58,9+8,9*	79,3+7,2**	75,7+8,3**
FEV ₂₅	44,4+8,2	47,8+8,012	61,9+9,0*	60,6+8,4*	77,8+8,9	77,7+8,0**
ПШВ	63,5+9,9	68,5+10,6	70,1+10,4	70,5+10,2	93,6+11,1**	90,6+11,3**

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p<0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p<0,05$); # вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p<0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p<0,05$).

Для об'єктивної оцінки ефективності обраних режимів терапії в обстежених пацієнтів було вивчено динамічні показники легеневої функції. У всіх з них перед початком терапії відзначався обструктивний тип порушень показників ТЛФ (значення показника $ОФВ_1 < 80\%$ від належного) зі зворотним характером бронхообструкції (зворотність показника $ОФВ_1$ у пробі з 400 мкг сальбутамолу $\geq 12\%$, або ≥ 200 мл), що характерно для перебігу БА в дорослих осіб молодого та середнього віку. Відповідні дані наведено в таблиці 2.

Ці дані також демонструють, що в обох групах обстежених проведена терапія з використанням комбінації ІКС із БАТД у поєднанні з АЛТР виявила позитивну динаміку показників ТЛФ. Через 1 місяць лікування вже простежувалася тенденція до покращення показників ТЛФ в обох групах обстежених, причому достовірно кращою стала прохідність бронхів різного калібру за даними $FEV_{75-50-25}$. Ця тенденція майже за всіма показниками ТЛФ стала ще вираженішою та достовірною через 3 місяці лікування пацієнтів з БА. Причому в ГД показники ТЛФ були потенційно кращі, ніж у ГП, особливо за показниками прохідності бронхів дрібного та середнього калібру за даними FEV_{75-50} . Важливо, що під впливом саме оригінального монтелукасту в обстежених зростала прохідність бронхів дрібного та середнього калібру дещо більшою мірою, ніж в осіб у ГП.

Отже, за результатами дослідження в динаміці клінічної симптоматики та вентиляційних показників у пацієнтів з вірус-індукованою астмою можна відзначити, що застосування монтелукасту в базовій терапії дає змогу надійно контролювати бронхіальну прохідність, а за рівнем дії на показники ТЛФ він здатний потенційно посилювати відповідний ефект

комбінації ІКС із БАТД. Функціональні показники легень більшою мірою зростали під впливом терапії оригінальним монтелукастом уже після 1-го місяця його використання, досягаючи ще більшого значення через 3 місяці спостереження.

Вимірювання концентрації FeNO з 2011 р. рекомендоване Американським торакальним товариством як складова діагностичного алгоритму при астмі, що дає змогу непрямым шляхом оцінювати активність запального процесу при астмі й ефективність лікування відповідної категорії пацієнтів [14, 45]. Рівень Еоз периферичної крові також вважається важливим маркером алергічного запалення, котрий дає змогу непрямым шляхом оцінювати його тяжкість у разі БА, алергічного риніту, IgE-опосередкованого атопічного дерматиту [15]. Результати вимірювання в обстежених осіб концентрації FeNO та кількості Еоз периферичної крові наведено в таблиці 3.

Динаміка маркерів алергічного запалення (табл. 3) в осіб з БА під впливом лікування в обох групах обстежених мала односпрямований характер. У всіх пацієнтів простежувалися відсутність вірогідних змін умісту Еоз периферичної крові й поступове зниження показників концентрації FeNO вже через 1 місяць після початку дослідження. Через 3 місяці ця тенденція набула ще показовішого характеру, оскільки вказані показники або знизилися до норми, або наблизилися до неї. Проте вагоміший ефект на вказані показники мала терапія із застосуванням комбінації ІКС із БАТД і оригінальним монтелукастом. Отже, швидша та вираженіша позитивна динаміка маркерів алергічного запалення спостерігалася на тлі використання ІКС у комбінації з БАТД та саме з оригінальним препаратом монтелукасту.

ТАБЛИЦЯ 3. Динаміка показників FeNO, кількості Еоз периферичної крові в обстежених з БА (М+м)

Показник	Вихідні дані (візит 1)		1-й місяць лікування		3-й місяць лікування	
	ГД	ГП	ГД	ГП	ГД	ГП
FeNO (ppb)	51,27+5,13	54,28+6,38	40,11+4,35*	44,29+4,04*	28,09+3,04***	38,07+4,04***
Кількість Еоз крові (%)	6,93+0,89	7,07+0,88	5,93+0,52	5,58+0,54	4,28+0,27	4,71+0,41

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі до лікування та через 1 місяць після його початку ($p < 0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі через 1 і 3 місяці лікування ($p < 0,05$); * вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 1 місяць лікування ($p < 0,05$); *** вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦЯ 4. Оцінка ефективності лікування з боку пацієнта та лікаря

На думку пацієнта	Я почуваюся набагато краще	На думку лікаря	Значне покращення
	Я почуваюся ненабагато краще		Незначне покращення
	Я почуваюся так, як було		Без змін
	Я почуваюся дещо гірше		Незначне погіршення
	Я почуваюся набагато гірше		Значне погіршення

Важливе значення в оцінці результатів лікування пацієнтів з БА має оцінка ефективності лікування з боку пацієнта та лікаря, що проводилася за допомогою критеріїв, які наведені в таблиці 4.

Слід зазначити, що переважна кількість пацієнтів в обох групах обстежених наприкінці дослідження, на їхню думку, почувалися набагато краще: 22 із 30 (73,3%) у ГД та 17 із 30 (56,7%) у ГП. Значно менше число пацієнтів почувалися ненабагато краще: 7 із 30 (23,3%) у ГД та 10 із 30 (33,3%) у ГП. Лише 1 пацієнт з ГД та 3 особи з ГП відзначили, що почувуються так, як було. При цьому жоден пацієнт з обох груп не став почуватися гірше або набагато гірше. На думку ж лікарів, значне покращення відзначено у 24 із 30 (80,0%) осіб з ГД й у 21 з 30 (70,0%) обстежених з ГП. Незначне покращення стану відзначили лікарі в 6 з 30 (20,0%) осіб і в 7 з 30 (23,3%) пацієнтів відповідно. Стан «без змін» не відзначено в жодного пацієнта з ГД й у 2 осіб з ГП. Незначне або значне погіршення стану обстежених не відзначено лікарями в жодному випадку в обох групах обстежених. Тобто результати лікування в обох групах, на думку пацієнтів і лікарів, були кращими саме в групі осіб, що отримували оригінальний монтелукаст Сингуляр.

Наприкінці дослідження було проведено комплексну оцінку ефективності обох режимів терапії

пацієнтів з вірус-індукованою БА, результати якої відображено в таблиці 5.

При такій комплексній оцінці результатів лікування пацієнтів обох груп з'ясувалося, що обидва режими терапії були ефективними за клінічними, функціональними та лабораторними даними, але використання саме оригінального монтелукасту (Сингуляру) дало змогу досягти кращих результатів за такими показниками: частота випадків РВІ (зменшення у 2,7 раза в ГД проти 1,6 раза в ГП), частота загострень БА (зменшення у 2,5 раза проти 1,3 раза), частота госпіталізацій (зменшення з 5,47±0,41 до 0 проти з 6,02±0,44 до 2,11±0,10), результати вимірювання концентрації FeNO (зниження в 1,8 раза в ГД проти 1,4 раза в ГП). При цьому слід підкреслити, що в пацієнтів обох груп відзначено зменшення вираженості симптомів коморбідної патології – хронічного риносинуситу й алергічного риніту. Оскільки однією з найважливіших цілей ведення пацієнта з БА є досягнення контролю хвороби, ми оцінили його в обох групах обстежених наприкінці періоду дослідження. Відповідні результати представлено в таблиці 6.

Наведені дані показують, що додавання до режиму терапії пацієнтів з вірус-індукованою БА монтелукасту дає змогу в більшому числі випадків досягти часткового й особливо повного контролю хвороби.

ТАБЛИЦЯ 5. Комплексна оцінка ефективності терапії пацієнтів з БА

Показники	ГД (n=30)		ГП (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Частота випадків РВІ	5,62±0,44	2,09±0,11*#	6,02±0,48	3,85±0,21#
Тривалість епізоду РВІ (дні)	10,22±1,17	5,41±0,45*	9,98±1,19	6,01±0,98**
Частота загострень БА	5,45±0,68	2,19±0,20*#	5,32±0,45	4,14±0,29#
Тривалість загострення БА (дні)	7,35±0,69	4,04±0,54*	8,01±0,88	5,39±0,51**
Частота потреби в засобах «швидкої допомоги» (на тиждень)	8,37±1,23	1,04±0,11*	9,01±1,19	1,61±0,22**
Частота потреби в системних кортикостероїдах	6,47±1,13	0,95±0,11*	7,06±1,19	1,41±0,26**
Частота звернень у відділення невідкладної допомоги	8,13±1,18	1,39±0,27*	8,92±1,37	1,79±0,38**
Частота госпіталізацій	5,47±0,41	0*#	6,02±0,44	2,11±0,10***
Значення ОФВ ₁	67,6±10,2	94,1±11,4**	68,1±9,4	87,6±8,9**
Значення ПШВ	63,5±9,9	93,6±11,1**	68,5±10,6	90,6±11,3**
Концентрація FeNO (ppb)	51,27±5,13	28,09±3,04***	54,28±6,38	38,07±4,04***
Кількість Еоз (%)	6,93±0,89	4,28±0,27*	7,07±0,88	4,71±0,41**

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групі дослідження до та після лікування ($p<0,05$); ** вірогідність відмінностей між показниками в групі порівняння до та після лікування ($p<0,05$); # вірогідність відмінностей між показниками в групах дослідження та порівняння через 3 місяці лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 6. Оцінка контролю БА

Оцінка контролю БА	До лікування (n=30)		Після лікування (n=30)	
	ГД	ГП	ГД	ГП
Контрольований перебіг	–	–	24 (80,0%)	21 (70,0%)*
Частковий контроль	22 (73,3%)	21 (70,0%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)
Неконтрольований перебіг	8 (26,7%)	9 (30,0%)	0 (0%)	2 (6,7%)*

Примітки: * вірогідність відмінностей між показниками в групах до та через 3 місяці лікування ($p<0,05$).

ТАБЛИЦЯ 7. Оцінка переносимості лікування з боку пацієнта та лікаря

На думку пацієнта	Дуже хороша	На думку лікаря	Дуже хороша
	Хороша		Хороша
	Погана		Погана
	Дуже погана		Дуже погана

Важливе значення в оцінці результатів лікування пацієнтів з БА має оцінка не лише ефективності, але й переносимості з боку пацієнта та лікаря, що проводилася за допомогою критеріїв, які наведені в таблиці 7.

Оцінка переносимості лікування пацієнтами обох груп з акцентом на переносимість саме оригінального й генеричного препаратів монтелукасту була проведена за весь період дослідження та катамнестичного спостереження. Добра (дуже хороша) чи задовільна (хороша) переносимість лікування, на думку пацієнтів, була у 28 з 30 (93,3%) осіб з ГД й у 22 з 30 (73,3%) осіб з ГП. На думку лікарів, добра переносимість лікування була у 27 з 30 (90,0%) та у 23 з 30 (76,7%) пацієнтів відповідно. Побічні дії монтелукасту (тимчасові болі в животі в перші дні лікування) відзначили лише 2 пацієнти з ГД, проте це не стало перешкодою для подальшого приймання препарату ними, оскільки надалі на такі прояви вони вже не скаржилися. Дещо серйознішою видавалася ситуація в ГП, в якій у 2 пацієнтів відзначалися порушення сну, дратівливість, збудження, також 2 особи скаржилися на сонливість і головний біль, а в 3 пацієнтів спостерігалися болі у животі, нудота, діарея, що примушувало робити перерви в прийманні генеричного препарату монтелукасту. Загалом усі пацієнти відзначили простоту та зручність користування монтелукастом (пероральне приймання препарату 1 раз на день) порівняно з інгаляційними засобами, що забезпечило високий рівень комплаєнсу з боку пацієнтів.

Варто зауважити, що отримані нами дані стосовно ефективності застосування монтелукасту натрію (особливо оригінального препарату Сингуляр) у лікуванні пацієнтів з вірус-індукованою БА загалом відповідають даним інших дослідників. Зокрема, в рандомізованому контрольованому дослідженні PREVIA доведено ефективність Сингуляру в зменшенні вірус-індукованих загострень БА в дітей 2-5 років [10, 11]. Окрім того, порівняно з плацебо препарат дав змогу знизити в обстежених частоту використання ІКС на 39,8%, а системних кортикостероїдів – на 17,5%.

У дослідженні MOSAIC за участю дітей з легкою астмою Сингуляр протягом 12 місяців продемонстрував таку саму ефективність, як й інгаляційний флутиказон, за клінічними даними та показниками легеневої функції [16]. У відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні з порівняння ефективності інгаляційного будесоніду (суспензія 0,5 мг) і монтелукасту (Сингуляр 4 або 5 мг) у дітей раннього віку з легкою персистивною астмою протягом 52 тижнів показано зіставні результати терапії пацієнтів [41]. У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні в паралельних групах продемонстровано зіставні результати щодо позитивної дії на клінічну симптоматику БА в дітей при застосуванні Сингуляру й інгаляційного флутиказону протягом 3 місяців [27]. Подібні результати аналогічної, а за деякими показниками навіть вищої ефективності Сингуляру порівняно з інгаляційним флутиказоном щодо впливу на клінічні, функціональні та лабораторні показники дітей з астмою наведено в роботі О.М. Охотнікової [6].



ВИСНОВКИ

1. PBI є одними з найбільш значущих причин загострень астми та втрати контролю над нею.
2. Інгібітор лейкотрієнових рецепторів монтелукаст завдяки своєму впливу на лейкотрієновий шлях розвитку запалення дає змогу покращити клінічний перебіг, показники легеневої функції, зменшити запалення в дихальних шляхах, знизити частоту загострень астми й епізодів PBI, а також потребу в β_2 -агоністах і системних кортикостероїдах.
3. Із метою лікування вірус-індукованих загострень БА краще використовувати оригінальний монтелукаст (Сингуляр), який порівняно з генеричним препаратом демонструє вищу ефективність і кращу переносимість пацієнтами протягом 3 місяців спостереження, а також дає змогу в більшому числі випадків досягти контролю над перебігом хвороби.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ НА ОТРУТУ ПЕРЕТИНЧАСТОКРИЛИХ (ОНОВЛЕННЯ 2024 РОКУ)



Підготувала лікарка-алерголог Ірина Калікіна

Інсектна алергія на отруту перетинчастокрилих (ІАП) проявляється широким спектром симптомів, які можуть бути як помірними (наприклад, шкірні симптоми), так і небезпечними для життя (зомління та зупинка серця). У більшості пацієнтів діагностика ІАП не викликає труднощів, але може бути складною в пацієнтів з подвійним, позитивним і негативним, результатом тесту. Результати тестів іноді можуть вводити в оману, оскільки пацієнти з високою активністю шкірних тестів і високими рівнями специфічного імунoglobуліну Е (IgE) не обов'язково мають ризик розвитку тяжких системних реакцій (СР) на укуси, і навпаки: пацієнти зі слабкопозитивними або навіть негативними результатами тестів можуть мати СР. Пацієнти мають бути навчені правильно застосовувати аптечку для невідкладної допомоги на випадок повторної реакції на укус. Водночас усім пацієнтам із середньотяжкими й тяжкими реакціями варто проводити алергеноспецифічну імунотерапію з отрутами перетинчастокрилих (ОІТ), оскільки вона є безпечною та високоефективною. ОІТ також може розглядатися для пацієнтів з генералізованими шкірними симптомами, якщо такі реакції значно погіршують якість їхнього життя.

Укуси перетинчастокрилих комах є найпоширенішою причиною анафілаксії в дорослих у Європі [1]. Основними клінічними проявами ІАП є великі локальні реакції (ВЛР) у місці укусу та СР. ВЛР визначають як набряк, що перевищує 10 см у діаметрі та триває довше 24 годин [2]. СР можуть мати різний ступінь тяжкості. Легкі СР включають генералізовані шкірні симптоми, як-от кропив'янка, ангіоневротичний набряк або почервоніння. До середньотяжких реакцій належать набряк гортані, задишка, нудота, запаморочення й падіння артеріального тиску. Анафілактичний шок, зомління та/або зупинка серця чи дихання є ознаками тяжкої СР.

Клінічний анамнез реакцій, шкірні проби та визначення IgE до отрути перетинчастокрилих залишаються основою діагностики в разі ІАП. Молекулярна діагностика ІАП усе ще розвивається й наразі має обмежене застосування. Деякі відповідні перехресні алергени бджіл і ос, як-от *Api m 12*, а також *Ves v 3* та *6*, до сьогодні недоступні для рутинної діагностики. Крім того, чутливість доступної панелі алергенів бджолої отрути (*Api m 1, 2, 3, 5* і *10*), особливо *Api m 1*, є низькою – 72% [3] і 57-62% [4, 5] відповідно. Тест активації базофілів виявився корисним для пацієнтів

з подвійно позитивними [6, 7] або негативними результатами [8]. Однак він має бути виконаний протягом 2 днів після забору крові та потребує спеціальних технічних навичок, оскільки аналіз не є автоматизованим. Тому цей тест усе ще не набув широкого застосування. Аналіз на інгібування IgE є простішим у виконанні й може бути корисним для розрізнення перехресної реактивності та справжньої подвійної сенсibilізації [9, 10], хоча інгібування САР має певні недоліки з погляду технічної процедури та витрат [11]. Для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку тяжких СР зазвичай визначають рівень базальної триптази сироватки крові.

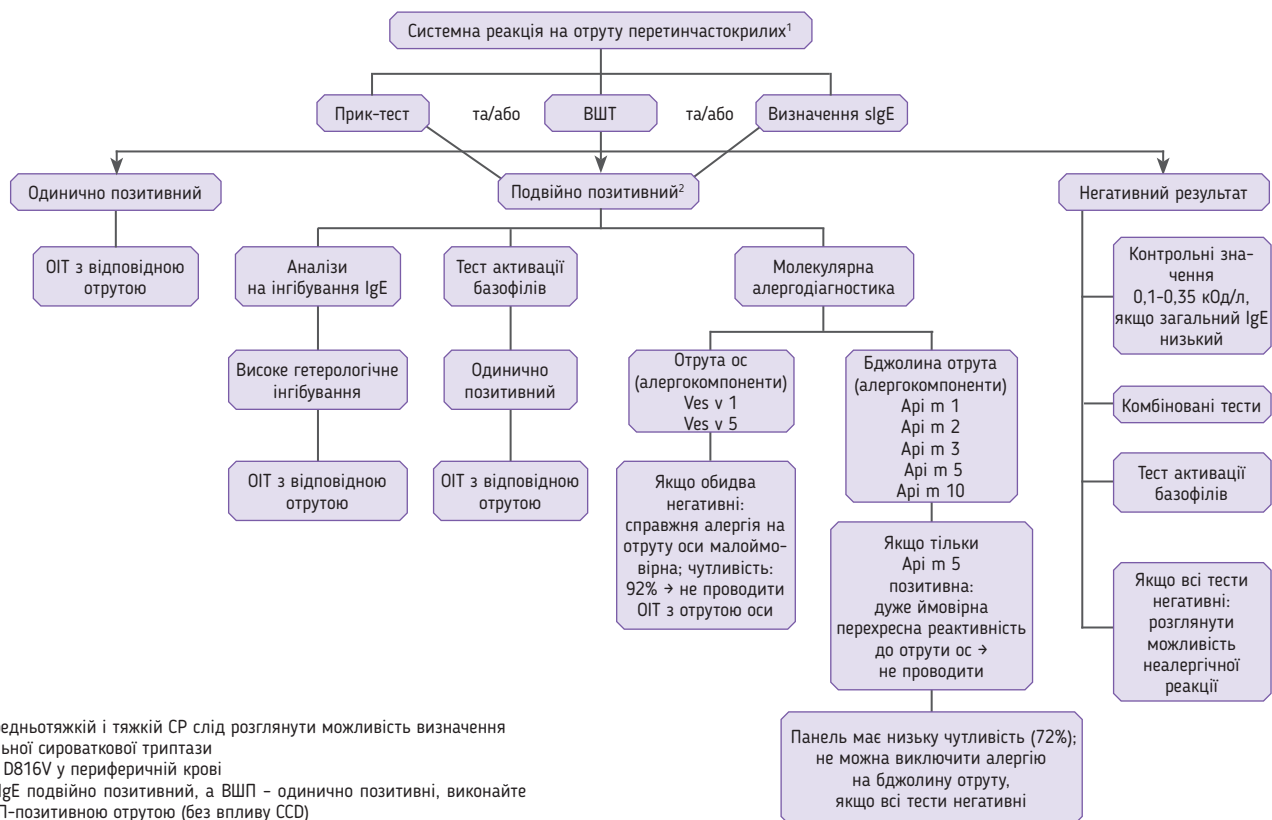
Останні дані вказують на те, що підвищений рівень триптази переважно пов'язаний з наявністю мутації KIT p.D816 і α -триптаземії [12]. Важливо, що 196 із 285 (69%) пацієнтів з мутацією KIT p.D816 мали нормальний рівень триптази [13]. Ці дані свідчать, що крім визначення рівня триптази пацієнти мають бути обстежені на наявність KIT p.D816V з використанням високочутливого алель-специфічного ПЛР-тесту, який дає змогу діагностувати клональні порушення тучних клітин. Доступні тести та підходи до вирішення діагностичних завдань наведено на рисунку 1.

Єдиним методом лікування, що потенційно може запобігти подальшому розвитку СР, є ОІТ, котра, як повідомляється, є ефективною в 77-84% пацієнтів, які отримували ОІТ з алергеном отрути медоносної бджоли, та в 91-96% пацієнтів, які отримували отруту ос [14]. Настанови Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) щодо ОІТ були опубліковані 2018 року [14]. Вони мали на меті надати науково обґрунтовані рекомендації щодо застосування ОІТ. Зокрема, ОІТ показана дітям і дорослим з виявленою сенсibilізацією та СР, які перевищують генералізовані шкірні симптоми.

ОІТ також рекомендовано дорослим пацієнтам з СР, що обмежуються генералізованими шкірними симптомами, якщо якість життя через них значно погіршена. У пацієнтів з рецидивними, проблемними ВЛР також можливе зменшення тривалості та розміру майбутніх ВЛР. Від моменту публікації настанови з'явилася низка даних, що сприяли полегшенню проведення процедур ОІТ: після десятиліть дебатов у європейському багатоцентровому дослідженні було переконливо продемонстровано, що застосування β-блокаторів або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) не призводить до ескалації системних небажаних явищ під час ОІТ і не збільшує СР. Окрім того, ці препарати не впливають на ефективність ОІТ [15]. У контексті подвійної ОІТ бджолою отрутою й отрутою ос одночасне введення обох отрут також визнано

безпечним у великій серії випадків [16]. Алгоритм лікування, представлений на рисунку 2, ґрунтується на рекомендаціях настанов.

Першим кроком у діагностиці ІАП є шкірні прик-тести, внутрішньошкірні тести (ВШТ) та/або визначення специфічних сироваткових ІgЕ до отрути перетинчастокрилих. Ці тести можна комбінувати для підвищення чутливості. Якщо тести є позитивними до одного виду отрути, слід розпочати ОІТ з відповідною отрутою. Якщо sIgE є подвійно позитивним, а ВШТ – одинично позитивним, треба проводити ОІТ з отрутою, яка є позитивною до ВШТ, оскільки на ВШТ не впливають CCD (перехресно-реактивні вуглеводні детермінанти). У разі подвійної позитивної реакції можуть бути проведені аналізи реципрокного ІgЕ-інгібування, тест активації базофілів або молекулярна алергодіагностика. Визначення ІgЕ до CCD MUXF3 на відміну від використання при множинній сенсibilізації до пилку або харчових продуктів обмежено. Оскільки CCD різні за вмістом в отруті комах, чутливість тесту MUXF3 є низькою та становить 52%. Крім того, наявність ІgЕ до CCD не виключає справжньої подвійної сенсibilізації [6]. Молекулярна діагностика ІАП наразі має обмежене застосування, оскільки не всі відповідні алергени доступні. Однак, якщо обидва тести, Ves v 1 і 5, є негативними, алергія на отруту осі мало ймовірна [17]. Чутливість наявної панелі алергенів бджолою отрути є низькою. Використовуючи цю панель, неможливо діагностувати



¹ При середньотяжкій і тяжкій СР слід розглянути можливість визначення
• базальної сироваткової триптази
• KIT p. D816V у периферичній крові
² Якщо sIgE подвійно позитивний, а ВШП – одинично позитивні, виконайте ОІТ з ВШП-позитивною отрутою (без впливу CCD)

Рис. 1. Діагностика алергії на отруту перетинчастокрилих

або виключити алергію на бджолину отруту повністю, але моносенсибілізація до Api m 5 може вказувати на перехресну реактивність до отрути ос. Окрім того, було показано, що тест активації базофілів має нижчий ризик виявлення подвійної сенсибілізації. Однак у разі тяжкої СР і чітких подвійно позитивних результатів тесту треба провести тест активації базофілів

з обома отрутами. Якщо загальний IgE низький (<30 кОд/л), рівень sIgE від 0,10 до 0,35 кОд/л можна вважати позитивним. Якщо всі тести негативні, слід розглянути можливість неалергічних реакцій, як-от панічна реакція. Важливо, що в пацієнтів з низьким рівнем загального IgE тести можуть бути негативними, навіть за тяжкої СР.

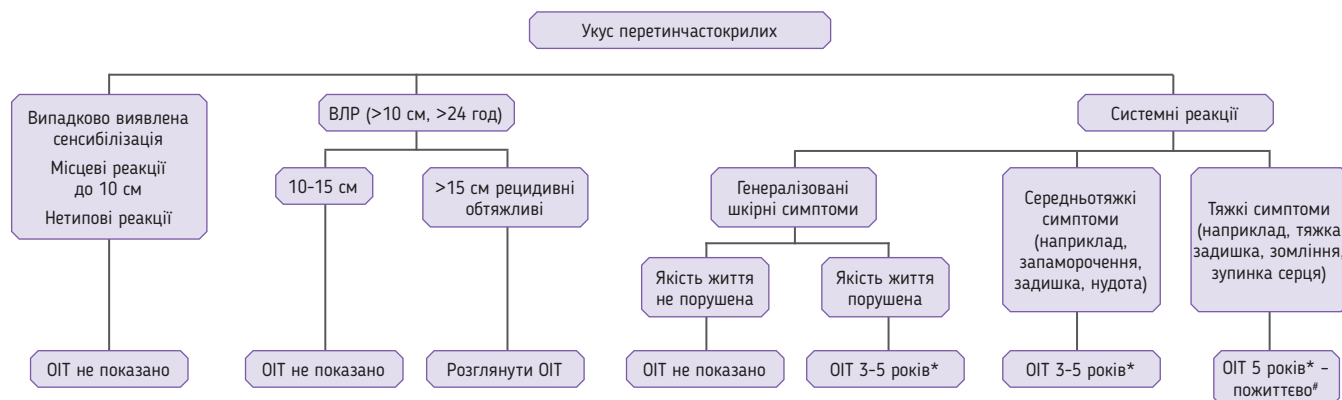


Рис. 2. Адаптований алгоритм лікування на підставі рекомендацій ЕААСІ щодо імунотерапії отрутами перетинчастокрилих [14]

Примітки. * Враховуйте особливі умови: серцево-судинні й органоспецифічні автоімунні хвороби мають бути стабілізовані; терапія інгібіторами АПФ та/або β-блокаторами може бути збережена [15]. Протипоказання до ОІТ: гостре злоякісне захворювання, мультисистемне автоімунне захворювання, вік до 5 років, вагітність; ОІТ також може проводитися в пацієнтів з алергією на отрути високого ризику з ремісією злоякісної хвороби та в дітей віком до 5 років, якщо дитина буде схильна до співпраці. У дітей може бути достатнім лікування протягом 3-5 років.

Причини для довільної імунотерапії (основні чинники ризику рецидиву) [14]: алергія на бджолину отруту з високим ступенем ризику, дуже тяжкі реакції на укуси перетинчастокрилих, системні побічні ефекти під час проведення імунотерапії.

Література

1. Worm M., Moneret-Vautrin A., Scherer K., et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014; 69 (10): 1397-1404.
2. Bilo B.M., Rueff F., Mosbech H., Bonifazi F., Oude-Elberink J.N. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60 (11): 1339-1349.
3. Arzt L., Bokanovic D., Schrautzer C., et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy*. 2017; 72 (9): 1419-1422.
4. Sturm G.J., Hemmer W., Hawranek T., et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (1): 247-248.
5. Korosec P., Valenta R., Mittermann I., et al. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 671-673.
6. Sturm G.J., Jin C., Kranzelbinder B., et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e20842.
7. Bokanovic D., Arzt-Gradwohl L., Schwarz I., et al. Possible utility of basophil activation test in dual honeybee and vespid sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (1): 392-394.
8. Korosec P., Erzen R., Silar M., Bajrovic N., Kopac P., Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (11): 1730-1737.
9. Straumann F., Bucher C., Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting IgE antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 123 (3): 268-274.
10. Caruso B., Bonadonna P., Severino M.G., et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy*. 2007; 62 (5): 561-564.
11. Quercia O., Cova V., Martini M., et al. CAP-inhibition, molecular diagnostics, and total IgE in the evaluation of Polistes and Vespula double sensitization. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 177 (4): 365-369.
12. Šelb J., Rijavec M., Eržen R., et al. D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (2): 621-626.
13. Korošec P., Sturm G.J., Lyons J.J., et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy*. 2024. doi: 10.1111/all.16084.
14. Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G., et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73 (4): 744-764.
15. Sturm G.J., Herzog S.A., Aberer W., et al. Beta-blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021; 76 (7): 2166-2176.
16. Čerpes U., Arzt-Gradwohl L., Schrautzer C., et al. Simultaneous up-dosing of bee and vespid venom immunotherapy is safe. *Allergy*. 2020; 75 (3): 721-723.
17. Korosec P., Valenta R., Mittermann I., et al. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of Vespula venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (5): 1406-1408.

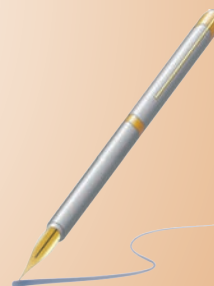


МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

*Ексклюзивно
Професійно
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



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



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

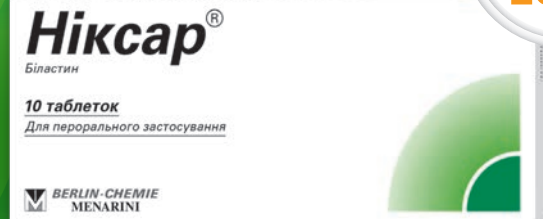


**1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹**

**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. 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 тяжкими порушеннями функцій 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'Авіліа (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® за твердженням Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. М. ІД/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 порівнянний 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 порушеннями або тяжкими порушеннями функцій 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'Авіліа (АВ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг від 16.05.2022 № 814 РП. ІД/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг за твердженням Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 814 РП. ІД/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® за твердженням Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. ІД/13866/01/01. 3. <https://biolastina.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. * 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.

ІД_1804-027-2023_V1_Пит. 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**