



Terapia inhalacyjna u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii - część I

Inhalation therapy in patients hospitalized in intensive care units - part I

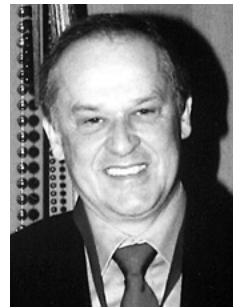
SUMMARY

Effective inhalation therapy in critically ill patients hospitalized in intensive care units presents challenges in initiating and administering optimal effective inhalation therapy.

Delivery of drugs in the form of an aerosol cloud may provide many advantages over conventional therapy. Given that respiratory diseases are the most common causes of critical illness, the use of aerosol therapy to deliver high local drug concentrations with minimal systemic side effects makes this route an attractive option. The effectiveness of aerosol therapy depends on drug-related factors (particle size, molecular weight), device-related factors, patient-related factors (airway anatomy, inhalation patterns) and mechanical ventilation-related factors (humidification, airway). The selection of an inhaler should be deliberate, taking in account the physiology, anatomy of the patient and characteristic of the inhaler,

.....

Skuteczna terapia inhalacyjna u chorych w stanie krytycznym hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii stanowi wyzwanie w rozpoczęciu i prowadzeniu optymalnej skutecznej terapii inhalacyjnej. Dostarczanie leków w postaci chmury aerozolu może zapewnić wiele korzyści w porównaniu z konwencjonalną terapią. Biorąc pod uwagę, że choroby układu oddechowego są najczęstszymi przyczynami krytycznej choroby, zastosowanie terapii aerozolowej w celu zapewnienia wysokich lokalnych stężeń leku przy minimalnych ogólnoustrojowych skutkach ubocznych czyni tę drogę atrakcyjną opcją. Skuteczność terapii aerozolowej zależy od czynników związanych z lekiem (wielkość cząsteczek, masa cząsteczkowa), czynników związanych z urządzeniem, czynników związanych z pacjentem (anatomia dróg oddechowych, wzorce inhalacji) oraz czynników związanych z wentylacją mechaniczną (nawilżanie, drogi oddechowe). Dobór inhalatora powinien być przemyślany, uwzględniający fizjologię, anatomię pacjenta i charakterystykę inhalatora,



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński
ORCID
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum
Alergologii,
Pneumologii,
Medycyny Ratunkowej
– Ośrodka Symulacji
CMKP Warszawa

Pirożyński M.: Terapia inhalacyjna u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii - część I. Alergia, 2025, 1; 7-11

Najtrudniejszym wyzwaniem dla każdego zajmującego się terapią inhalacyjną jest jej kontynuacja w trakcie nagłego zaostrzenia chorych, wymagającego technik wspomaganie wentylacji (1). Pierwszym pytaniem jakie się pojawia to czy zaprzestać terapii inhalacyjnej zastępując ją lekami w formie parenteralnej (2).

Terapia inhalacyjna ze względu na jej zalety, jest szeroko stosowana zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Decyduje przede wszystkim jej nieważność, łatwość użycia oraz szybki początek oddziaływania klinicznego. Możliwość osiągnięcia bardzo wysokich stężeń w miejscu toczące się procesu chorobowego, przy bardzo niskim stężeniu ogólnoustrojowym wpływa na bezpieczeństwo tej formy leczenia (3). W przypadku β agonistów, np. salbutamolu z zainhalowania pojedynczej dawki salbutamolu większość jej (60-80%) jest dostarczana do jamy ustnej i gardła, a następnie do jelit po połknięciu, a znacznie mniejsza część (10-20%) dociera do dróg oddechowych. Polarność salbutamolu przy pH śliny powoduje jedynie nieznaczne wchłanianie przez błonę śluzową jamy ustnej, a połknięta frakcja ulega rozległej koniugacji pierwszego przejścia w ścianie jelita

i wątrobie. Pomiar stężenia salbutamolu w osoczu (przy braku jego metabolizmu w ścianach dróg oddechowych oraz pęcherzykach płucnych) dostarczanego do układu oddechowego za pomocą inhalatora ciśnieniowego wykazuje, że maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 5-10 minut. Obrazuje to dość szybkie wchłanianie salbutamolu z układu oddechowego.

Podawanie leków w postaci inhalacji znane jest od dość dawna. Wykorzystywanie sproszkowanych liści *Datura stramonium* do leczenia napadów duszności zapoczątkowało wykorzystywanie chlonolityków w leczeniu stanów obturacyjnych. Po raz pierwszy w 1910 roku zastosowano epinefrynę w napadzie astmy.

Chociaż istnieją doniesienia o stosowaniu penicyliny wziewnej już w 1946 roku. Pierwsze randomizowane kontrolowane badanie antybiotyków wziewnych zostało po raz pierwszy zgłoszone u pacjentów z mukowiscydą (CF) w 1981 roku (4). U chorych w stanach krytycznych, dotchawicze podawanie antybiotyków zostało po raz pierwszy opisane w latach 70-tych przez Klastersky i wsp. gdy podano gentamycynę dotchawiczo u chorych z respiratorowym zapaleniem płuc (5). Zaprzestanie stosowania antybiotyków w terapii inha-

Słowa kluczowe:
terapia inhalacyjna, krytycznie chory, nebulizacja

Key words:
inhalation therapy, critically ill patient, nebulization

Skrót	Rozwinięcie w języku angielskim	Znaczenie w języku polskim	Jednostka miary
MD	Metered dose	Dawka odmierzona	µg
ED	Emitted dose	Dawka wyemitowana	µg
DD	Deposited dose	Dawka zdeponowana	µg
FPD	Fine particle dose	Dawka cząstek drobnych	µg (cząstek zazwyczaj o średnicy poniżej 5 mm)
FPF	Fine particle fraction	Frakcja (udział) cząstek drobnych FPF = FPD/ED	%
RD	Respirable dose	Dawka respirabilna (wdychana)	µg
ND	Nominal dose	Dawka nominalna	µg
MMAD	Mass median aerodynamic diameter	Średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego	µm
MMD	Mass median diameter	Średnica mediany rozkładu masowego	µm
GSD	Geometric standard deviation	Geometryczne odchylenie standardowe	-

lacyjnej związane było z wykorzystywaniem substancji hiperosmolarnych i związanych z tym podrażnianiem dróg oddechowych oraz indukcją stanów spastycznych. Te kwestie związane z formacją produktów leczniczych pokonano w przypadku antybiotyków dopiero po 1990 roku, kiedy to zainhalowana tobramycyna była oceniana u pacjentów z mukowiscydą przewlekłą zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* opornych na wiele antybiotyków (6). Wykorzystanie roztworów wodnych tobramycyny, pozbawionych jako konserwantów fenoli i innych substancji drażniących drogi oddechowe przyczyniło się do poprawy czynności układu oddechowego oraz zmniejszyło objawy niepożądane terapii, tym samym udowadniając skuteczność i bezpieczeństwo tego antybiotyku w leczeniu krytycznie chorych (6-8).

Wyniki te zachęciły do dalszego rozwoju w zakresie stosowania antybiotyków w aerozolu w populacjach pacjentów chorych na inne schorzenia niż mukowiscydoza. U pacjentów w stanie krytycznym pewne zmiany anatomiczno-fizjologiczne mogą znacząco wpływać na charakterystykę farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD), powodując w ten sposób trudności w dawkowaniu (9). Wentylacja mechaniczna utrudnia prawidłowe dawkowanie, tym samym wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo terapii inhalacyjnej.

Czynniki wpływające na skuteczność terapii inhalacyjnej u krytycznie chorych

Aerozol to chmura drobnych cząstek ciała stałego lub kropelek cieczy zawieszonych w gazie (powietrzu). Elementy rozproszone w chmurze aerozolowej mogą mieć zróżnicowane kształty, jednak w przypadku cieczy rozpylanych w procesie nebulizacji zawsze mamy do czynienia z kropelkami o geometrii kulistej (4). Zwykle aerozole powstające w procesie rozpylania składają się z wielu cząstek / kropli o różnej wielkości. mamy wówczas do czynienia z aerozolem polidispersyjnym.

To zróżnicowanie wielkości (rozmiarów) opisuje krzywa rozkładu średnic.

Z punktu widzenia efektywności leczenia inhalacyjnego najistotniejszy jest rozkład masowy, czyli sporządzony na podstawie analizy masy kropelek/cząstek o poszczególnych średnicach. Dane takie uzyskuje się standardowo dzięki pomiarom z zastosowaniem impaktorów kaskadowych, których budowa została określona w Farmakopei Europejskiej [np. impaktor nowej generacji (NGI, next generation impactor), impaktor Andersena]. Rozkłady masowe otrzymać można również na podstawie wyników uzyskanych innymi technikami pomiarowymi, na przykład spektrometrią laserową (4).

Rozkład cząstek/kropelek aerozolowych można opisać za pomocą tzw. rozkładu logarytmiczno-normalnego. W takim przypadku pełnej informacji o polidispersyjności chmury cząstek dostarczają dwa parametry:

- mediana masowa (MMAD, mass median aerodynamic diameter), informująca o przeciętnej wielkości cząstki w chmurze aerozolu oraz
- geometryczne odchylenie standardowe (GSD, geometric standard deviation), informujące o rozpiętości (szerokości) rozkładu (4).

Przyjmuje się, że aerozol jest monodispersyjny (tj. składa się z cząstek/kropelek o niemal jednakowej średnicy), jeśli GSD jest mniejsze od około 1,2, czyli rozkład jest silnie skupiony wokół wartości średniej (4).

Kluczowymi terminami określającymi efektywność terapii inhalacyjnej są:

- dawka wyemitowana (ED – emitted dose) – masa chmury aerozolu opuszczająca inhalator
- frakcja drobnocząstkowa (FPF) – masa cząstek chmury zawarta poniżej wartości odcinającej np. 5 mm (Tabela 1).

Ogólna skuteczność układu inhalacyjnego jest złożeniem ED, dawki dostarczonej do płuc (FPF jako marker równoważny) i biodostępności w płucach. ED i FPF



są zwykle określone in vitro i zależą od właściwości cząstek stałych i parametrów inhalatora. Na biodostępność leku wpływają czynniki zależne od pacjenta, takie jak anatomia dróg oddechowych i płuc, przepuszczalność leku przez błony, procesy chorobowe toczące się w układzie oddechowym, metabolizm leku i klirensu fagocytarnego w płucach oraz FPF (4).

Skuteczność kliniczna terapii inhalacyjnej zależy od wielkości generowanych cząstek aerozolu, dawki zdeponowanej leku w miejscu działania, dystrybucji leku w płucach oraz jego metabolizmu w drogach oddechowych.

Osadzanie w drogach oddechowych może nastąpić w wyniku bezwładności, sedymentacji grawitacyjnej lub dyfuzji. W pierwszych 10 generacjach dróg oddechowych z uwagi turbulentny o dużej szybkości przepływ powietrza w depozycji cząstek dominuje mechanizm inercyjny. Ten proksymalny region jest celem terapii aerozolowej w chorobach takich jak POChP, astma i związane z respiratorem zapalenie tchawicy i oskrzeli. Jednak w dystalnych pięciu do sześciu generacjach dróg oddechowych, w których dominuje przepływ laminarny powietrza, głównym mechanizmem osadzania cząstek jest sedymentacja. Na poziomie pęcherzyków płucnych obserwowana minimalna prędkość przepływającego powietrza oznacza, że na depozycję wpływa głównie połączenie sedymentacji i dyfuzji (4).

Chorzy w stanie krytycznym wymagający terapii inhalacyjnej

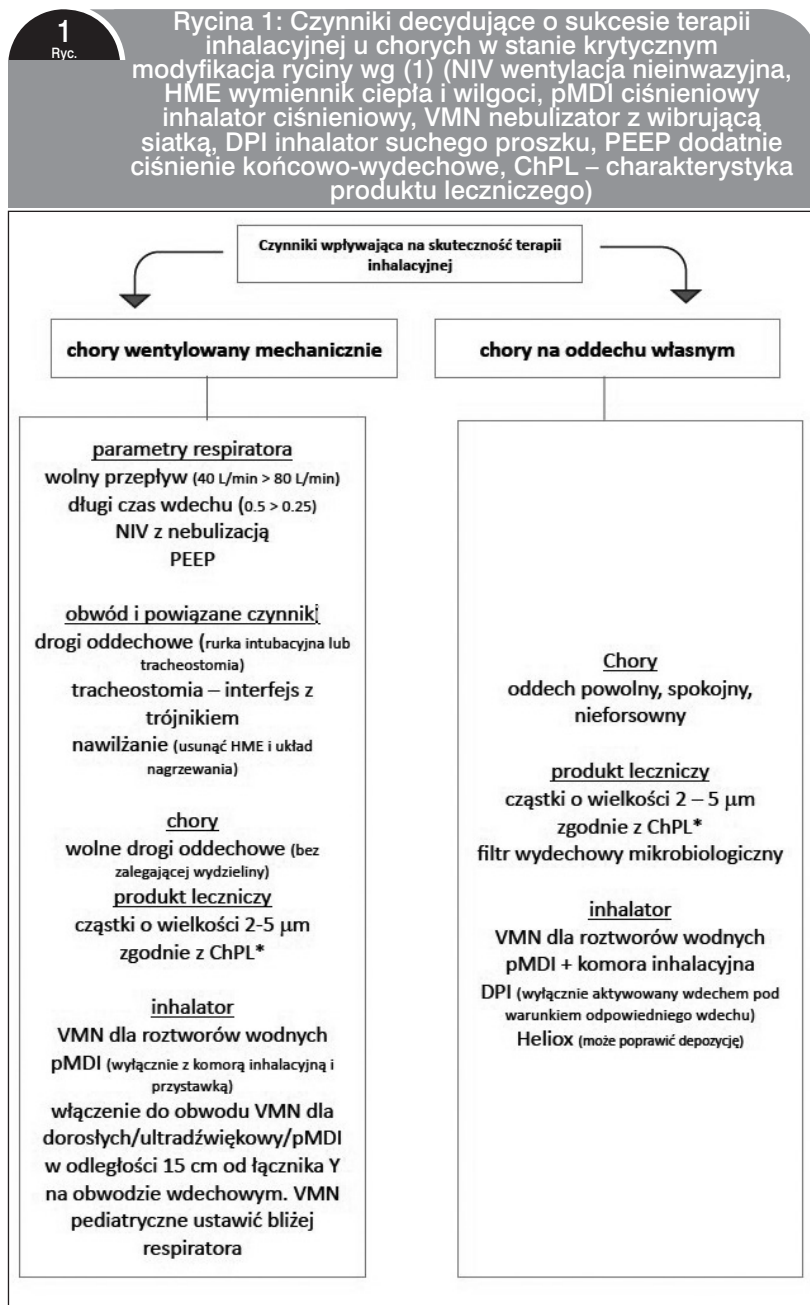
Chorzy w stanie krytycznym wymagający terapii inhalacyjnej powinni być podzieleni na: wymagających wentylacji mechanicznej oraz chorych niewentylowanych (na spontanicznym oddechu) (Rycina 1) (1).

Przepływ powietrza i objętość oddechowa wpływają na osadzanie się aerozolu. Obserwuje się to u chorych, u których występuje częściowa niedrożność dróg oddechowych wywołaną zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych, np. w przebiegu astmy lub POChP. Stwierdzamy u tych chorych również zaburzenia w transporcie śluzowo – rzęskowym. W przypadku leków o słabej przepuszczalności przez warstwę śluzu oskrzelowego (np. aminoglikozydów w aerozolu) może to oznaczać zmniejszone deponowanie leku, a tym samym osłabioną jego skuteczność (10). Czynniki, które również wpływają na deponowanie cząstek aerozolu leczniczego w drogach oddechowych są zmiany chorobowe w oskrzelach, obrzęk błony śluzowej na skutek procesu zapalnego, oraz jak wspomniałem zaleganie śluzu w drogach oddechowych.

Przepływ powietrza nie jest jednorodny w płucach, nawet w pełnym zdrowiu. U pacjenta w pozycji pionowej w szczytowych segmentach dochodzi do deponowania cząstek w stosunku dwukrotnie wyższym w porównaniu z obszarami u podstaw płuc (11). W pozycji leżącej chorego te różnice ulegają znacznej redukcji (1). Ponadto choroby wpływają na regionalny przepływ powietrza, co jest ważnym czynnikiem determinującym depozycję aerozolu. Na przykład wykazano, że depozycja jest niższa w obszarach o słabym przepływie powietrza (tj.

obszarach o słabym przepływie powietrza – ogniska niedodmy).

U chorego w ciężkim, krytycznym stanie, jednak spontanicznie oddychającym przepływ powietrza może



być turbulentny, co prowadzi do uboższego przepływu w proksymalnych drogach oddechowych. W przypadku leków, których działanie zależy od depozycji w płucach, skutkuje to zmniejszonym działaniem farmakologicznym. Należy pamiętać, że przepływ laminarny umożliwia optymalną depozycję w płucach (4). Dlatego też wprowadzenie wentylacji u tych chorych ma również na celu optymalizację przepływu powietrza w kierunku jego laminarności. Należy jednak pamiętać, że wszystkie inhalatory pasywne (DPI) wymagają silnego, forsownego wdechu, a zatem spowolniony przepływ powietrza redukuje ED, tym samym nie powinny one być stosowa-

ne u chorych w stanie krytycznym. Stosowanie inhalatorów ciśnieniowych (pMDI) z komorami inhalacyjnymi może złagodzić ten efekt.

Znaczna część leku w aerozolu jest zatrzymywana w śluzie w drogach przewodzących. Czynniki takie jak rozmiar cząsteczki, rozpuszczalność, lipofilność i ładunek elektrostatyczny decydują o zdolności leku do prze-

do generowania aerozolu o pożądanym zakresie wielkości cząstek.

Dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną (pMDI+KI) wykazał się niektórymi badaniami lepszą skutecznością osadzania w porównaniu z nebulizatorami. Jednakże z uwagi na trudności techniczne, nie mogą one być rutynowo stosowane w respiratorach, wymagają bowiem specjalnych przystawek, adapterów.

DPI nie zawierają gazu pędnego, są w pełni zsynchronizowane/aktywowane oddechem i wytwarzają niewielkie różnice w wielkości cząstek. Te cechy mogą sprawić, że DPI będą preferowanym inhalatorem. Jednak u pacjentów w stanie krytycznym słaba rezerwa oddechowa i zmniejszony wysilek pacjenta stanowią przeszkodę w osiągnięciu pożądanego wzorca oddechowego dla skutecznego stosowania DPI. DPI różnią się również znacznie pod względem skuteczności, a ich stosowanie u pacjentów wentylowanych mechanicznie nie jest zazwyczaj możliwe przy standardowej konfiguracji. W związku z tym DPI są obecnie stosowane w stabilnych i niewentylowanych grupach pacjentów. Zarówno pMDI, jak i DPI są ograniczone przez dostępne produkty lecznicze. Generują chmury aerozolu polidispersyjne o różnych wielkościach cząstek (Tabela 2).

Nebulizatory to różne inhalatory służące do przekształcania roztworów i zawiesin w chmurę aerozolu leczniczego. Inhalatory te mogą być wykorzystywane do dostarczania dużych objętości leku w postaci aerozolu w sposób przerywany lub ciągły, w celach profilaktycznych lub leczniczych. W zależności od mechanizmu działania wyróżnia się trzy rodzaje nebulizatorów: pneumatyczne, ultradźwiękowe i SMN. Nebulizatory strumieniowe są najtańsze i najprostsze, choć nieefektywne w dostarczaniu leków.

Ich wadami są hałas, słaba kontrola dozowania i wymóg zmian ustawień respiratora, takich jak przepływ powietrza i objętość oddechow. Wprowadzono ulepszenia w postaci komór oraz dodatkowych partycji optymalizując generację małych cząstek. Wersje nebulizatorów pneumatycznych z udoskonalonym wzorcem oddechowym mogą zwiększyć FPF, poprawić dostarczanie leku i zmniejszyć jego utratę.

Nowsze respiratory mają wbudowane systemy nebulizacji, które poprawiają wydajność poprzez synchronizację nebulizacji z cyklem oddechowym. Nebulizatory ultradźwiękowe są rzadko używane i mają swoje ograniczenia. Są drogie, duże, zwiększają stężenie leku podczas nebulizacji i mogą powodować termiczną inaktywację leku (4). Nebulizatory siatkowe są wynikiem udoskonalenia technologii nebulizatorów. Chociaż są one bardziej wydajne i mają znaczące zalety, obserwujemy niedostatek badań klinicznych z wykorzystaniem ich w populacjach krytycznie chorych wymagających terapii inhalacyjnej. Szereg badań wskazuje na przydatność nebulizatorów siateczkowych typu AEROGENT, PARI-eFlow. Jednak ich główna waga to ich znaczny koszt.

Terapia z wykorzystaniem aerozoli zapewnia skuteczne dostarczanie leków pacjentom w stanie krytycz-

3
Tab.

Lista skrótów

skrót	rozwińcie
CF	mukowiscydoza (cystic fibrosis)
PK	farmakokinetyka
PD	farmakodynamika
NGI	impaktor następnej generacji
MMAD	mediana masowa
GSD	geometryczne odchylenie standardowe
ED	dawka wyemitowana
FPF	frakcja drobnocząstkowa
FPD	dawka dostraczona frakcją drobnocząstkową
KI	komora inhalacyjna
pMDI	dozownik ciśnieniowy
pMDI+KI	dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną
DPI	dozownik suchego proszku
SMN	nebulizator siateczkowy

nikania przez barierę śluzy, na przykład steroidy i leki przeciwbakteryjne cechuje mniejsza zdolność penetracji przez śluz w drogach oddechowych.

Dobór inhalatora u krytycznie chorych

Jak wspomniałem rozmiary cząsteczek są ważne, aby zapewnić odpowiednie stężenie w miejscu docelowym. Rozmiar cząstek determinuje również mechanizm osadzania się w układzie oddechowym. Cząsteczki, penetrujące obwodowe drogi oddechowe ($<5 \mu\text{m}$), mają do 70% skuteczności osadzania. Natomiast te o średnicy mniejszej ($1-3 \mu\text{m}$) skuteczniej osadzone są w pęcherzykach płucnych. Ich rozmiar może być wykorzystywany w terapii systemowej. W związku z tym przydatność inhalatora można zdefiniować jako zdolność

Pracę nadesłano
30.03.2025
Zaakceptowano do
druku xx.04.2025

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoliconymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

2
Tab.

Przykłady wielkości cząstek generowanych przez różne inhalatory stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego (4)

Inhalator	MMAD (mm)	Rozkład chmury aerozolu
pMDI	1,1 – 7,86	Polidispersyjny
DPI	1,1 – 6	Polidispersyjny
Nebulizator pneumatyczny	0,5 – 12,0	Polidispersyjny
Nebulizator ultradźwiękowy	0,5 – 10,0	Polidispersyjny
Nebulizator siateczkowy	0,1 – 6	Prawie monodispersyjny



nym. Staranne rozważenie różnych elementów, które wpływają na efekt farmakologiczny terapii aerozolowej, jest niezbędne do uzyskania optymalnych korzyści terapeutycznych.

Samo skuteczne dostarczanie leku nie zapewnia skutecznej terapii aerozolowej. Ważne jest, aby lek w postaci aerozolu był skuteczny w określonym stanie chorobowym, aby uzyskać korzyści kliniczne. ■

Piśmiennictwo: 1. Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts JA. Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit Care*. 2016;20(1):269. 2. Li J, Liu K, Lyu S, Jing G, Dai B, Dhand R, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):63. 3. Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(6):697-705. 4. Pirożniński M. ABC Nebulizacji. Gdansk: ViaMedica; 2015. 5. Klastersky J, Geuning C, Mouawad E, Daneau D. Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. *Chest*. 1972;61(2):117-20. 6. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1740-6. 7. Mazurek H, Chiron R, Kucerova T, Geidel C, Bolbas K, Chuchalin A, et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300 mg/4 ml in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(11):1076-89. 8. Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(4):314-27. 9. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):27-38. 10. Hashmi N, Matthews GP, Martin LB, AB L, B F. Effect of mucus on trans-epithelial drug delivery. *J Aerosol Med*. 1999;12(2):139. 11. Gerrity TR, Garrard CS, Yeates DB. Theoretic analysis of sites of aerosol deposition in the human lung. *CHEST*. 1981;80(6):898-901.

Cd. piśmiennictwo ze str 32: 83. Benor S, Shani N, Etkin S, Bondar E, Kivity S, Langier S. Epicutaneous Exposure to Peanut Oil Induces Systemic and Pulmonary Allergic Reaction in Mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(3):187-191. doi: 10.1159/000497382. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943491. 84. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):977-85. doi: 10.1056/NEJMoa013536. Epub 2003 Mar 10. PMID: 12637607. 85. Yunginger JW, Calobrisi SD. Investigation of the allergenicity of a refined peanut oil-containing topical dermatologic agent in persons who are sensitive to peanuts. *Cutis*. 2001 Aug;68(2):153-5. PMID: 11534917. 86. Olszewski A, Pons L, Moutéte F, Aironet-Gastin I, Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL. Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clin Exp Allergy*. 1998 Jul;28(7):850-9. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00325.x. PMID: 9720819. 87. Jappe U, Schwager C. Relevance of Lipophilic Allergens in Food Allergy Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Aug 9;17(9):61. doi: 10.1007/s11882-017-0731-0. PMID: 2879529. 88. <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/Allergy-rapid-risk-assessment-soybean-palm-coconut-oil-substitution-for-sunflower-oil.pdf> (dostęp 21.03.2025). 89. Goodman D.H. Safflower: Utilization and significance in nutrition and allergy. *J Allergy*. 1964; 35:38-42. doi: 10.1016/0021-8707(64)90047-4. PMID: 14104253. 90. Ligeza M, Wyglądacz D, Tobiasz A, Jaworecka K, Reich A. Natural cold pressed oils as cosmetic products. *Fam Med Prim Care Rev* 2016; 18(4): 443-447. doi: 10.5114/fmpcr.2016.63699. 91. Khalid N., Khan R.S., Hussain M.I., Farooq M., Ahmad A., Ahmed I. A comprehensive characterisation of safflower oil for its potential applications as a bioactive food ingredient - A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2017, 66:176e186. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.06.009>. 92. Antolin-Amerigo D, Rodríguez-Rodríguez M, Barroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Haroun-Díaz E, Cuesta-Herranz J, Pastor-Vargas C, Alvarez-Mon M. Linseed Allergy Due to LTP: Another Food for LTP Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):376-377. doi: 10.18176/jiaci.0097. PMID: 27996945. 93. León F, Rodríguez M, Cuevas M. Anaphylaxis to Linum. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003 Jan-Feb;31(1):47-9. doi: 10.1016/s0301-0546(03)79163-0. PMID: 12573209. 94. Koizumi Y, Arai H, Nagase H, Kano S, Tachizawa N, Sagawa T, Yamaguchi M, Ohta K. [Case report: anaphylaxis caused by linseed included in baked bread]. *Arerugi*. 2014 Jul;63(7):945-50. Japanese. PMID: 25163581. 95. Alonso L, Marcos ML, Blanco JG, Navarro JA, Juste S, del Mar Garcés M, Perez R, Carretero PJ. Anaphylaxis caused by linseed (flaxseed) intake. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):469-470. 96. Andargie M, Vinas M, Rathgeb A, Möller E, Karlovsky P. Lignans of Sesame (*Sesamum indicum* L.): A Comprehensive Review. *Molecules*. 2021 Feb 7;26(4):883. doi: 10.3390/molecules26040883. PMID: 33526414; PMCID: PMC7914952. 97. Gangur V, Kelly C, Navuluri L. Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Jul;95(1):4-11; quiz 11-3, 44. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61181-7. PMID: 16095135. 98. Neering H, Vitányi BE, Malten KE, van Ketel WG, van Dijk E. Allergens in sesame oil contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1975;55(1):31-4. PMID: 46670. 99. Hayakawa R, Matsunaga K, Suzuki M, Hosokawa K, Arima Y, Shin CS, Yoshida M. Is sesamol present in sesame oil? *Contact Dermatitis*. 1987 Sep;17(3):133-5. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02690.x. PMID: 3677654. 100. Kubo Y, Nonaka S, Yoshida H. Contact sensitivity to unsaponifiable substances in sesame oil. *Contact Dermatitis*. 1986 Oct;15(4):215-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.1986.tb01339.x. PMID: 2948757. 101. Oiso N, Yamadori Y, Higashimori N, Kawara S, Kawada A. Allergic contact dermatitis caused by sesame oil in a topical Chinese medicine, shi-un-ko. *Contact Dermatitis*. 2008 Feb;58(2):109. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01175.x. PMID: 18186747. 102. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy*. 2006 Mar;61(3):349-56. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01013.x. PMID: 16436145. 103. Shah A, Sicherer SH, Stoffels G, Groetch M, Oriel RC. Avoidance recommendations vary for sesame seeds and sesame oil for the sesame-allergic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023 Feb;34(2):e13918. doi: 10.1111/pai.13918. PMID: 36825735. 104. Malish D, Glovsky MM, Hoffman DR, Ghekiere L, Hawkins JM. Anaphylaxis after sesame seed ingestion. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 Jan;67(1):35-8. doi: 10.1016/0091-6749(81)90042-7. PMID: 7451770. 105. Chiu JT, Haydick IB. Sesame seed oil anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Sep;88(3 Pt 1):414-5. doi: 10.1016/0091-6749(91)90106-x. PMID: 1716274. 106. Panizzolo C, Tura M, Barbato A. Anaphylaxis to sesame paste. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;37(1):34-5. PMID: 15745376. 107. Kanny G, De Hauteclouque C, Moneret-Vautrin DA. Sesame seed and sesame seed oil contain masked allergens of growing importance. *Allergy*. 1996 Dec;51(12):952-7. PMID: 9020427. 108. Ehlers AM, Rossmagel M, Brix B, Blankstijn MA, Le TM, Suer W, Otten HG, Knulst AC. Sesame oleosins are minor allergens. *Clin Transl Allergy*. 2019 Jun 28;9:32. doi: 10.1186/s13601-019-0271-x. PMID: 31297180; PMCID: PMC6599271. 109. He S, Gao K, Pan T, Wu Y, Di D, Li X, Sun H, Zhang Y. Exploring the allergenic potential of sesame oleosins: Isolation and bioinformatics analysis. *Int J Biol Macromol*. 2024 Nov;280(Pt 4):135997. doi: 10.1016/j.jbiomac.2024.135997. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39343253. 110. Schwager C, Kull S, Behrends J, Röckendorf N, Schocker F, Frey A, Homann A, Becker WM, Jappe U. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1331-1338.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.020. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28342912. 111. Eberlein-König B, Rueff F, Przybilla B. Generalized urticaria caused by sesame seeds with negative prick test results and without demonstrable specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Oct;96(4):560-1. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70302-0. PMID: 7560670. 112. Couturier P, Basset-Stihme D, Navette N, Sainte-Laudy J. Un cas d'allergie à l'huile de noix de coco chez un nourrisson: responsabilité des laits maternels nés [A case of coconut oil allergy in an infant: responsibility of "maternalized" infant formulas]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994 Dec;26(10):386-7. French. PMID: 7702732. 113. Anagnostou K. Coconut Allergy Revisited. *Children*. 2017; 4(10):85. <https://doi.org/10.3390/children410085>. 114. Iddagoda J, Gunasekara P, Handunnetti S, Jeewandara C, Karunatilake C, Malavigne GN, de Silva R, Dasanayake D. Identification of allergens in coconut milk and oil with patients sensitized to coconut milk in Sri Lanka. *Clin Mol Allergy*. 2022 Dec 20;20(1):14. doi: 10.1186/s12948-022-00181-0. PMID: 36539769; PMCID: PMC9764721. 115. Castro AJ, Lima-Cabello E, Alché JD. Identification of seed storage proteins as the major constituents of the extra virgin olive oil proteome. *Food Chem X*. 2020 Jun 27;7:100099. doi: 10.1016/j.fchx.2020.100099. PMID: 32642643; PMCID: PMC7334435. 116. Montealegre C, Esteve C, García MC, García-Ruiz C, Marina ML. Proteins in olive fruit and oil. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):611-24. doi: 10.1080/10408398.2011.598639. PMID: 24261535. 117. Esteve C, Montealegre C, Marina ML, García MC. Analysis of olive allergens. *Talanta*. 2012 Apr 15;59:2-14. doi: 10.1016/j.talanta.2012.01.016. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22385802. 118. Karagounis TK, Gittler JK, Rotenberg V, Morel KD. Use of "natural" oils for moisturization: Review of olive, coconut, and sunflower seed oil. *Pediatr Dermatol*. 2019 Jan;36(1):9-15. doi: 10.1111/pde.13621. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30152555. 119. https://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecule=1888 (dostęp 21.03.2025). 120. https://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecule=2053 (dostęp 21.03.2025). 121. Palomares O, Alcántara M, Quirarte J, Villalba M, Garzón F, Rodríguez R. Airway disease and thaumatin-like protein in an olive-oil mill worker. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1306-8. doi: 10.1056/NEJMco0707778. PMID: 18354115. 122. Feo Brito F, Mur Gimeno P, Bartolomé B, Castro A, Guerra F. Anaphylaxis due to olive fruit after pollen immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):160-1. PMID: 21462812. 123. Azofra J. Olive allergy. *Allergy*. 2004;59:559. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00124.x. PMID: 15080844. 124. Unsel M, Ardeniz O, Mete N, Ersoy R, Sin AZ, Gulbahar O, Kokuludaz A. Food allergy due to olive. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):497-9. PMID: 20128426. 125. Alvarez-Eire MG, Pineda de la Losa F, Varela Losada S, González de la Cuesta C, Ricardo Palacios R. Anaphylaxis to olive fruit due to lipoprotein sensitization. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 May-Jun;40(3):198-200. doi: 10.1016/j.aller.2011.05.005. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21920658. 126. Torres M, Alvarez-García E, Bartra J, Alcántara M, Palomares O, Villalba M, Rodríguez R. The allergenic structure of the thaumatin-like protein Ole e 13 is degraded by processing of raw olive fruits. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):162-8. PMID: 25011353. 127. Wüthrich B, Helbling A. Food allergy due to olive. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):454; author reply 455. PMID: 20945621. 128. Raici H, Loukil M, Ferah Y, Cheikh Rouhou S, Chaouch N, Yaalaoui S, Chabbou A. The Pollen-Food Olive-Olive Syndrome. *Tunis Med*. 2015 May;93(5):326-7. PMID: 26578052. 129. Rasheed F, Markgren J, Hedenqvist M., Johansson E. Modeling to Understand Plant Protein Structure-Function Relationships-Implications for Seed Storage Proteins. *Molecules*. 2020, 25(4):873. doi: 10.3390/molecules25040873. PMID: 32079172; PMCID: PMC7071054. 130. Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000, 106(1 Pt 1):27-36. doi: 10.1067/mai.2000.106929. PMID: 10887301. 131. Breiteneder H., Clare Mills E.N. Plant food allergens—structural and functional aspects of allergenicity. *Biotechnol Adv*. 2005, 23(6):395-399. doi: 10.1016/j.biotechadv.2005.05.004. PMID: 15985358. 132. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004, 113(5):821-830; quiz 831. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.779. PMID: 15131562. 133. Majsiak E, Choina M, Miśkiewicz K, Doniec Z, Kurzawa R. Oleosins: A Short Allergy Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1324:51-55. doi: 10.1007/978-94-007-579. PMID: 32910425. 134. Ramazzotti M, Mulinacci N, Pazzagli L, Moriondo M, Manao G, Vincieri FF, Degl'Innocenti D. Analytic investigations on protein content in refined seed oils: implications in food allergy. *Food Chem Toxicol*. 2008 Nov;46(11):3383-8. doi: 10.1016/j.fct.2008.08.005. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18768153.k