



№ 4 (61)
 2022 р.
 12 750 примірників
 Передплатний індекс 37631

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Кандидат медичних наук

Е.М. Ходош

**Радіологічні
 характеристики
 дифузного альвеолярного
 ураження (пневмонії),
 зумовленого COVID-19**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
 професор

С.В. Зайков

**Алергічний риніт
 і коморбідні
 захворювання:
 тактика ведення пацієнтів**

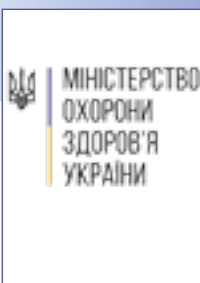
Читайте на сторінці **8**



GINA-2022

**Глобальна стратегія
 з лікування
 і профілактики
 бронхіальної астми**

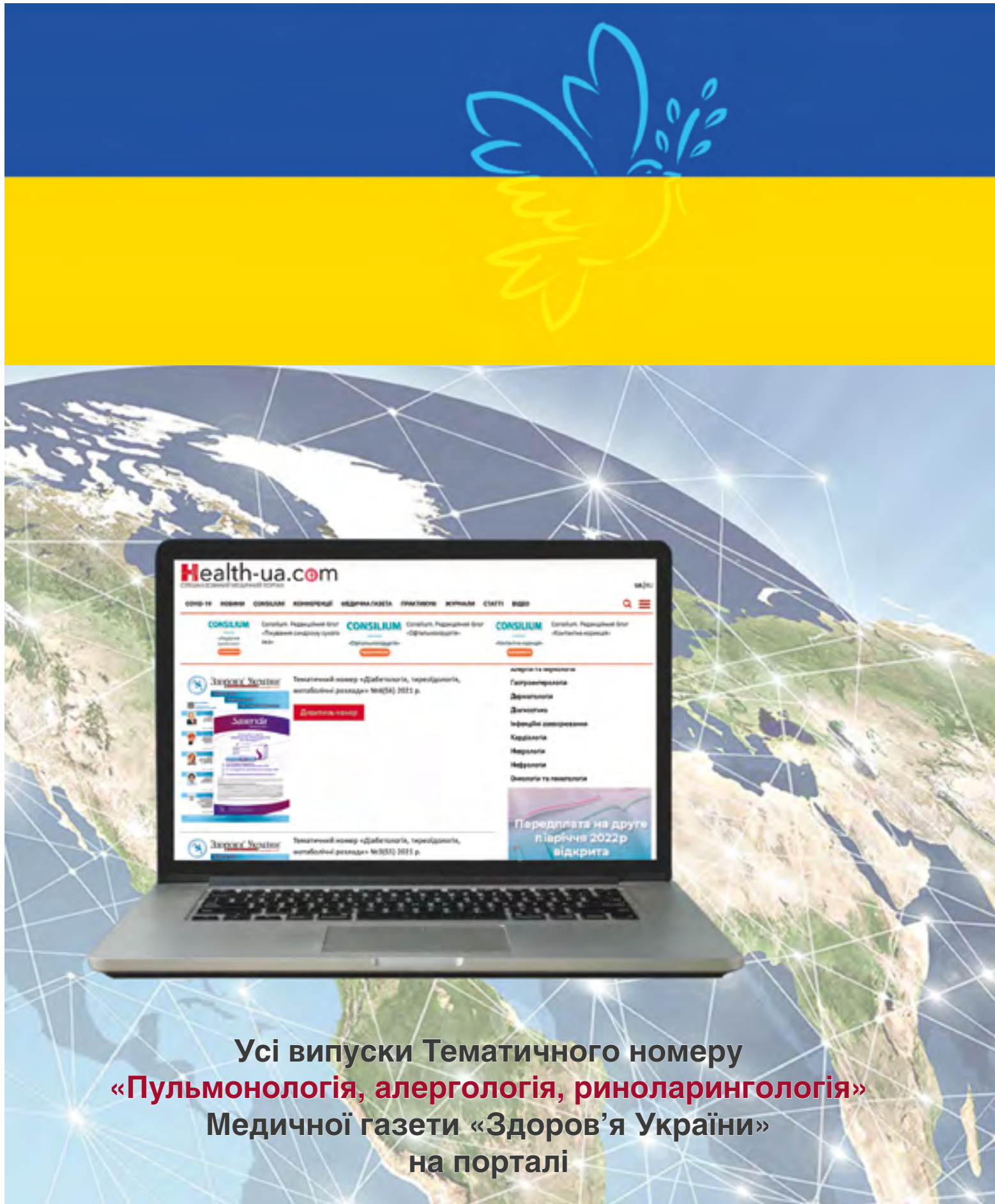
Читайте на сторінці **16**



**Стандарт медичної
 допомоги**

**Рациональне застосування
 антибактеріальних
 і антифунгальних
 препаратів із лікувальною
 та профілактичною метою**

Читайте на сторінці **3**



Усі випуски Тематичного номеру
«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
 Медичної газети «Здоров'я України»
 на порталі

Health-ua.com
 СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України
віг 18 травня 2022 року № 823

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» встановлює загальні вимоги до призначення, коригування і припинення антибактеріальної / антифунгальної терапії в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). Призначений для ЗОЗ, які надають первинну (амбулаторну), вторинну (спеціалізовану) стаціонарну та третинну (високоспеціалізовану) стаціонарну медичну допомогу, фармацевтів клінічних, фармацевтів та лікарів різних спеціальностей (у тому числі лікарів загальної практики – сімейних лікарів і лікарів первинної спеціалізованої медичної допомоги).

I. Загальні положення

1. Цей Стандарт розроблений на виконання наказу Міністерства охорони здоров'я України від 3 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940, з метою забезпечення надання якісної, ефективної та безпечної медичної допомоги пацієнтам, які потребують лікування антимікробними препаратами. Цей Стандарт встановлює загальні вимоги до призначення, коригування і припинення антибактеріальної/антифунгальної терапії в ЗОЗ та фізичними особами-підприємцями, які зареєстровані в установленому законом порядку та одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, що забезпечують медичне обслуговування населення відповідної території, з метою профілактики і зниження поширеності інфекційних хвороб, спричинених мікроорганізмами з резистентністю.

2. Цей Стандарт не поширюється на вимоги до призначення парентеральної періопераційної антибіотикопрофілактики і антимікобактеріальної терапії.

3. Цей Стандарт призначений для керівників ЗОЗ, які надають первинну (амбулаторну), вторинну (спеціалізовану) стаціонарну та третинну (високоспеціалізовану) стаціонарну медичну допомогу, їхніх заступників, фармацевтів клінічних, фармацевтів та лікарів різних спеціальностей (у тому числі лікарів загальної практики – сімейних лікарів і лікарів первинної спеціалізованої медичної допомоги, які провадять господарську діяльність із медичної практики як фізичні особи – підприємці), які залучені до призначення антибактеріальних і антифунгальних препаратів.

II. Загальні принципи раціонального призначення антибактеріальних препаратів у ЗОЗ

1. У ЗОЗ відповідальним за призначення обстеження та лікування пацієнта є його лікуючий лікар згідно з Основами законодавства України про охорону здоров'я.

2. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, відповідальним за розробку плану дій з адміністрування антимікробних препаратів та СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів є фармацевт клінічний ВІК, відповідно до Інструкції з впровадження адміністрування антимікробних препаратів у ЗОЗ, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, затвердженої наказом МОЗ України від 3 серпня 2021 року № 1614, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1322/36944 (далі – Інструкція).

3. Лікування антибактеріальними (АТС J01) лікарськими засобами для системного застосування (далі – антибіотикотерапія) слід розпочинати лише в разі наявності в пацієнта лабораторно підтвердженої або з високою ймовірністю підозрюваної бактеріальної інфекції.

4. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, керівнику закладу потрібно забезпечити цілодобову можливість для збору зразків біологічного матеріалу, тимчасового зберігання до надсилання до мікробіологічної лабораторії (за необхідності) та отримання результатів мікробіологічних досліджень. Для прийняття рішення щодо доцільності початку емпіричної

антибіотикотерапії необхідно використовувати методи пришвидшеної ідентифікації збудника інфекційної хвороби і виявлення бактеріальних маркерів запалення (прокальцитонін).

5. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, в усіх випадках призначення емпіричної антибіотикотерапії необхідно отримати зразок біологічного матеріалу для проведення бактеріологічного дослідження з метою ідентифікації збудника інфекційної хвороби до введення антибактеріального препарату пацієнтові. Зразок(ки) біологічного матеріалу необхідно асептично зібрати з усіх передбачуваних/підозрюваних локусів інфекції та надіслати до мікробіологічної лабораторії.

6. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, необхідно отримати зразок біологічного матеріалу для проведення бактеріологічного дослідження з метою ідентифікації збудника інфекційної хвороби перед призначенням антибактеріального препарату за умови, що пацієнт відповідає критеріям типу II і/або має ризик наявності мікроорганізмів з антимікробною резистентністю (МАМР) (табл. 1). Для прийняття рішення щодо доцільності початку емпіричної антибіотикотерапії необхідно використовувати методи пришвидшеної ідентифікації збудника інфекційної хвороби.

7. Вибір емпіричного режиму антибіотикотерапії має враховувати типи/групи пацієнтів з інфекційними захворюваннями та ризик наявності МАМР.

8. Призначення антибактеріальних препаратів для системного застосування (АТС J01) з метою лікування інфекційних хвороб, спричинених вірусами, грибами або паразитами, заборонено, якщо такі показання не передбачені інструкцією для медичного застосування лікарського засобу або чинними галузевими стандартами медичної допомоги.

9. Призначення антибактеріальних препаратів для системного застосування (АТС J01) для профілактики інфекцій заборонено в таких випадках:

- відсутність показань до профілактичного використання антибактеріального препарату в інструкції для медичного застосування лікарського засобу;
- відсутність антибактеріального препарату (табл. 1 і 2);
- відсутність рекомендації профілактичного використання антибактеріального препарату в чинних галузевих стандартах медичної допомоги.

10. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, кожне призначення антибіотикотерапії має бути письмово обгрунтовано у формі первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № _____», затвердженій наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29; формі первинної облікової документації № 097/о «Медична карта новонародженого № _____», затвердженій наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360; формі первинної облікової документації № 096/о «Історія вагітності та пологів № _____», затвердженій наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360 або в Реєстрі медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я (далі – медична карта).

Таблиця 1. Стратифікація пацієнтів з інфекційними захворюваннями з урахуванням ризику наявності МАМР та інвазивного кандидозу

| Пацієнт | Тип I | Тип II | Тип IIIa | Тип IIIb | Тип IV |
|---|--|---|--|---|---|
| Характер інфекції | Негоспітальна | Негоспітальна з факторами ризику щодо наявності мікроорганізмів пESBL | Нозокоміальна без факторів ризику щодо наявності мікроорганізмів пESBL | Нозокоміальна з факторами ризику щодо наявності мікроорганізмів пESBL | Нозокоміальна з факторами ризику щодо наявності інвазивного кандидозу |
| Звернення по медичну допомогу або госпіталізація | Відсутні звернення по медичну допомогу протягом останніх 3 міс | Звернення по медичну допомогу (денний стаціонар, гемодіаліз (тривалістю понад 30 днів), перебування в закладах довготривалого догляду) або госпіталізація тривалістю понад 48 год протягом останніх 3 міс | Тривалість перебування в стаціонарі ≤7 днів (поза VAPIT), відсутність оперативних втручань | Тривалість перебування в стаціонарі >7 днів (у VAPIT >3 днів) або IOXB | Пацієнти III типу з підвищенням температури тіла вище 38 °C >6 днів, яке зберігається на тлі антибіотикотерапії, і санованим первинним афектом за наявності таких факторів: • поширена (≥2 локуса) колонізація <i>Candida spp.</i> ; • наявність ≥2 факторів ризику інвазивного кандидозу: - в/в катетер; - лапаротомія; - повне парентеральне харчування; - застосування глюкокортикоїдів або імуносупресантів |
| Характеристика пацієнта | Пацієнти без тяжкої супутньої патології | Тяжка супутня патологія (хронічна ниркова недостатність, цироз печінки, цукровий діабет, алкогольна вісцеропатія, наркоманія, імуносупресивний стан) | Будь-які пацієнти | Тяжкий перебіг основного захворювання або наявність тяжкого коморбідного стану | |
| Додаткові фактори ризику наявності мікроорганізмів із МАМР | Відсутні | Перебування в країнах із високим рівнем МАМР (протягом останніх 90 днів) | Відсутні | Фактори ризику MRSA, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Попереднє лікування / профілактика азолами |
| Підозрювана наявність мікроорганізмів із МАМР або інфікування грибами роду <i>Candida</i> | Відсутня | Ентеробактерії-пESBL | Ентеробактерії-пESBL | Ентеробактерії – пESBL, MRSA, неферментуючі грамнегативні бактерії (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>) | Ентеробактерії-пESBL, MRSA, неферментуючі грамнегативні бактерії (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>) та <i>Candida spp.</i> |

Примітки. пESBL – продуценти β-лактамаз розширеного спектру; VAPIT – відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії; MRSA – метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*; імуносупресивний стан (вроджений імунодефіцит; прийомом хіміотерапевтичних лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань; трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин; трансплантація органів; IOXB – інфекція області хірургічного втручання; ВІЛ-інфекція III-IV стадії; тривалий прийом глюкокортикоїдів і/або інших лікарських засобів, які мають імуносупресивний вплив; променева лікування).

Продовження на стор. 4.

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Продовження. Початок на стор. 3.

11. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, кожне призначення антибіотикотерапії має бути письмово обґрунтовано у формі первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого № __», затвердженій наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 (у редакції наказу МОЗ України 28 лютого 2020 року № 587), зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 або в Реєстрі медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я (далі – амбулаторна карта).

12. Обґрунтування призначення антибіотикотерапії має містити:

- встановлене або з високою ймовірністю підозрюване захворювання бактеріальної етіології та критерії, які враховувались для призначення антибіотикотерапії;
- назва антибактеріального препарату зазначається у формі МНН;
- доза, лікарська форма, кратність і шлях введення антибактеріального препарату;
- передбачувана тривалість антибіотикотерапії;
- дата наступного перегляду і/або припинення призначеної антибіотикотерапії (через 48-72 год).

13. У разі лабораторного виявлення бактерій, які є комменсалами і вільно колонізують ділянки тіла без ознак інфекційного запалення в пацієнта, призначення антибактеріального препарату з метою лікування заборонено, за винятком визначених галузевими стандартами медичної допомоги інфекційних агентів, які підлягають обов'язковій ерадикації.

14. Персистенція бактерій у кількості (10^2 - 10^3 КУО/мл) в нестерильному локусі або виділення з нестерильного локусу нового мікроорганізму без клінічних симптомів інфекційного захворювання в пацієнта не може слугувати обґрунтуванням для початку, продовження або корекції антибіотикотерапії. Виділення мікроорганізмів зі стерильного локусу за відсутності клінічних симптомів інфекційного захворювання в пацієнта може свідчити про контамінацію біологічного зразка і потребує додаткового отримання матеріалу для проведення мікробіологічних досліджень.

15. У разі лабораторного виявлення бактеріальних штамів, які є умовно-патогенними і/або патогенними мікроорганізмами і здатні спричинювати інфекційне захворювання, попередньо призначення антибіотикотерапії необхідно відкоригувати упродовж перших 12 год, відповідно до встановленої чутливості мікроорганізмів до антибактеріального препарату.

16. Призначення антибіотикотерапії на вимогу/прохання пацієнтів, їхніх родичів або законних опікунів, за умови відсутності ознак захворювання бактеріальної етіології, заборонено. Лікуючий лікар зобов'язаний зрозумілою мовою та в доступній для пацієнта (його родичів / законних опікунів) спосіб надати інформацію про захворювання, необхідність уникнення антибіотикотерапії та клінічні ознаки ускладнень хвороби або симптоми приєднання вторинної бактеріальної ко-інфекції/суперінфекції, які потребують початку проведення антибіотикотерапії (за наявності).

17. Вибір препарату для проведення емпіричної антибіотикотерапії ґрунтується на передбачуваному отриманні терапевтичного ефекту проти найбільш імовірного інфекційного агента (залежно від анатомічної локалізації осередку запалення) та його можливої стійкості до обраного антибактеріального препарату (дані локального/регіонального/національного моніторингу АМР). Також необхідно враховувати умови виникнення захворювання бактеріальної етіології (госпітальна/позагоспітальна) і ризик наявності в пацієнта МАР (табл. 1).

18. З метою проведення емпіричної антибіотикотерапії рутинне призначення кількох антибактеріальних препаратів, спектр активності яких охоплює всі можливі мікроорганізми (у тому числі комменсали і бактерії, що вільно колонізують шкіру та слизові оболонки), заборонено. Лабораторне виявлення мікроорганізмів, які є характерними типовими представниками локального мікробіому анатомічної ділянки, з якої було отримано біологічний зразок для досліджень, не є достатньою підставою для призначення антибіотикотерапії.

19. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, вибір і призначення антибактеріального препарату лікуючим лікарем здійснюється відповідно до СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів у ЗОЗ, а також шляхом проведення преавторизації (за необхідності). Розробка відповідного СОП ЗОЗ та процедура преавторизації антибактеріальних препаратів визначена Інструкцією.

20. СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів у ЗОЗ, що надають стаціонарну вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, включає такий перелік інфекційних хвороб, але не обмежується ним (за потреби перелік може бути розширено рішенням керівника ЗОЗ):

- інфекції сечовидільних шляхів (уретрит, цистит, пієлонефрит, у тому числі катетер-асоційовані інфекції сечових шляхів, КАІСШ);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (госпітальна пневмонія, негоспітальна пневмонія та вентилятор-асоційована пневмонія, ВАП);
- інфекції м'яких тканин (гнійні рани після травм чи укусів; флегмони / некротизуючі фасції, абсцеси);
- інфекції ШКТ (сальмонельоз, шигельоз, холера, інфекції жовчовивідних шляхів, перитоніт);
- сепсис невідомої етіології, у тому числі катетер-асоційована інфекція кровотоку (КАІК);
- інфекційні хвороби, спричинені *Clostridium difficile*.

21. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, вибір і призначення антибактеріальних препаратів лікуючим лікарем здійснюється відповідно до затверджених галузевих стандартів медичної допомоги та Переліку джерел клінічних настанов, затвердженому наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

22. Призначення антибіотикотерапії здійснюється індивідуалізовано із врахуванням особливостей фармакокінетики лікарського засобу для кожного пацієнта окремо. Спосіб призначення антибіотикотерапії має сприяти досягненню ефективних концентрацій антибактеріального препарату в тканинах ділянки осередка інфекції.

23. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, забезпечується проведення терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) для таких категорій пацієнтів та класів антимікробних препаратів (за потреби, перелік може бути розширено рішенням керівника ЗОЗ):

- антимікробні препарати з вузьким терапевтичним індексом (пряма залежність між плазматичною концентрацією антибактеріального препарату (далі – С_{pl}) та розвитком побічної реакції) – наприклад, аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин), глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін), антифунгальні засоби (вориконазол, ітраконазол, позаконазол, флуцитозин, каспофунгін, амфотерицин В);
- антимікробні препарати, для яких встановлено пряму залежність між їхньою плазматичною концентрацією та клінічною ефективністю (необхідність контролю та підтримки встановленого відношення між плазматичною та мінімальною інгібувальною концентрацією (С_{pl}/МІС);
- пацієнти, які мають варіабельність фармакокінетичних параметрів (з нирковою/печінковою недостатністю, з гіпропротеїнемією/ожирінням/кахексією, вагітні жінки, новонароджені, пацієнти старші за 65 років);
- в інструкції для медичного застосування лікарського засобу наведено певну цільову терапевтичну плазматичну концентрацію;
- неможливо здійснювати моніторинг терапевтичного ефекту лікарського засобу;
- наявність у пацієнта генетично детермінованої варіабельності метаболізму лікарських засобів;
- пацієнт приймає інші лікарські засоби, які можуть впливати на фармакокінетику призначеного антибактеріального засобу.

24. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, антибіотикотерапію необхідно розпочинати в межах першої години після встановлення діагнозу сепсису / септичного шоку, одразу після забору матеріалу для бактеріологічного дослідження (кров та інший зразок біологічного матеріалу, що отриманий із місць, максимально наближених до підозрюваного джерела інфекції, інвазивним методом); при цьому рекомендовано отримати зразки біологічного матеріалу для дослідження на аеробні та анаеробні бактерії.

25. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, у разі сепсису / септичного шоку, антибіотикотерапія має полягати в емпіричному призначенні кількох антибактеріальних препаратів, спектр активності яких охоплює всі можливі інфекційні агенти в передбачуваній ділянці інфекційного запалення, а також враховує ризик наявності МАР до призначених антибактеріальних препаратів та дані локального/регіонального/національного моніторингу поширеності АМР.

26. Комбінована емпірична антибіотикотерапія показана в таких випадках:

- якщо один із імовірних бактеріальних інфекційних агентів може бути стійким до одного антибактеріального препарату або такий інфекційний агент невідомий;
- змішані аеробно-анаеробні інфекційні хвороби (абдомінальні інфекції або інфекції органів малого таза), при яких необхідно додати метронідазол до антибіотиків, які не мають антибактеріальної активності до анаеробної флори (аміноглікозиди, цефалоспориноли, фторхінололи).

27. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, в усіх клінічних випадках необхідно спрямувати емпіричне лікування до вибору антибактеріальної монотерапії (за можливості). Емпіричне призначення кількох антибактеріальних препаратів із лікувальною метою слід упродовж 72 год замінити одним антибактеріальним препаратом, після отримання даних щодо визначеного етіологічного збудника та, за наявності, чутливості до антибіотиків (провести деескалацію).

28. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, призначення кількох антибактеріальних препаратів для лікування захворювань бактеріальної етіології однієї локалізації заборонено, за винятком антибактеріальних препаратів, що в одиниці лікарської форми містять фіксовану комбінацію кількох діючих речовин. Диференційоване призначення кількох антибактеріальних препаратів для лікування захворювань бактеріальної етіології в різних локалізаціях можливе, однак перевагу слід надавати лікуванню одним антибактеріальним препаратом (за можливості).

29. В усіх випадках встановлення альтернативного (неінфекційного) діагнозу і/або скасування діагнозу інфекційної хвороби бактеріальної етіології необхідно невідкладно припинити введення антибактеріального препарату.

30. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, під час застосування антибактеріальних препаратів необхідно щоденно контролювати стан пацієнта з метою оцінки клінічної ефективності лікування, реєстрації можливих побічних реакцій і визначення оптимальної тривалості лікування.

31. Не рекомендовано продовжувати антибіотикотерапію, обґрунтовуючи це збереженням окремих симптомів і/або ознак захворювання (наприклад, субфебрильна температура тіла, помірний лейкоцитоз без зсуву формули ліворуч, невелика кількість трахеального секрету і/або залишкові інфільтративні зміни на рентгенограмі внаслідок ВАП, наявність післяопераційних дренажів у черевній порожнині або сечового катетеру (без ознак активної інфекції)).

32. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, подовжена антибіотикотерапія проводиться в таких випадках:

- 1) бактеріємія:
 - Спричинена *S. aureus* (MSSA/MRSA) – 7-14 днів; спричинена *S. pneumoniae* – 7-10 днів; спричинена *Enterobacteriaceae spp.* – 7-10 днів; спричинена *P. aeruginosa* – 14 днів; КАІК – залежно від етіологічного збудника;
 - 2) ВАП, спричинена *P. aeruginosa* або *Acinetobacter spp.* – 7-10 днів;
 - 3) інфекційні хвороби з «тяжкодоступною» для антибактеріальних препаратів локалізацією, наприклад:
 - серцеві клапани (бактеріальний ендокардит) – 4-6 тиж;
 - центральна нервова система (абсцес мозку / субдуральна емпієма /вентрикуліт) – 2-4 тиж;

Продовження на стор. 6.

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Алергічний риніт і коморбідні захворювання:**тактика ведення пацієнтів**

Алергічний риніт – це широко поширене захворювання (на нього страждають від 10 до 40% населення) з негативним впливом на якість життя, який можна порівняти з таким при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця. Великою проблемою у веденні цієї категорії пацієнтів є неадекватна і запізнена діагностика, що закладає початок розвитку різноманітних ускладнень.

С.В. Зайков 8-9

Оцінка ефективності і безпеки біластину в дорослих пацієнтів**з алергічним ринітом**

Поширеність алергічних захворювань, у тому числі астми, риніту, анафілаксії або харчової та лікарської алергії, а також алергії на комах, зростає по всьому світу. На сьогодні на алергічний риніт страждає понад 400 млн осіб, при цьому хвороба часто лишається недиагностованою, а пацієнти отримують недостатній обсяг лікування.

Samir Bhargava, Karthikeyan Padmanabhan, Chidananda Ramappa 14-15

Глобальна стратегія з лікування і профілактики бронхіальної астми

Поширеність бронхіальної астми в багатьох країнах, що розвиваються, зростає. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні астми, вона являє собою значну проблему для системи охорони здоров'я і суспільства через втрату дієздатності, а також тяжкі випробування для родин пацієнтів, особливо коли це стосується педіатричної астми. 16-18

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Стандарт медичної допомоги**«Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»**

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою» встановлює загальні вимоги до призначення, коригування і припинення антибактеріальної/антифунгальної терапії в закладах охорони здоров'я. 3-4, 6, 19-22

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Радіологічні характеристики дифузного альвеолярного ураження (пневмонії), зумовленого COVID-19

Морфологічні і патофізіологічні зміни, асоційовані з COVID-19, принципово відрізняються від таких при інших вірусних і, тим більше, бактеріальних патологічних процесах в альвеолярному апараті легень. З морфологічної точки зору, так звана COVID-19-асоційована пневмонія є дифузним альвеолярним ураженням. Можливо, тому сьогодні ще немає чіткого визначення пневмонії, спричиненої COVID-19. У зв'язку з цим у наведеній роботі поняття «пневмонії» використовується для опису клінічних ознак COVID-19 у пацієнтів, в яких виявляють рентгенологічні патерни пневмонії, часто пов'язані з гострим респіраторним дистресом.

Е.М. Ходош 10-13

Медична газета «Здоров'я України».**Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»****Редакційна колегія**

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контакти:

Редакція artyukh.kiai@gmail.com
Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com
Підписано до друку: грудень 2022.
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.
Замовлення № 0070
Загальний наклад **12 750** прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Продовження. Початок на стор. 3.

- бактеріальний менінгіт (залежно від етіологічного збудника) – 7-21 днів;
- інфекція венікуло-перитонеального шунта – 10-21 днів;
4) кістки: остеомієліт – 3-4 тиж; септичний артрит – 2-3 тиж;
5) стійка афебрильна нейтропенія;
6) захворювання, що спричинені полі- і панрезистентними мікроорганізмами (рекомендовано досягнути повної ерадикації для уникнення подальшого поширення).

33. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, антибіотикотерапія здійснюється одночасно з проведенням хірургічного контролю джерела інфекції (за потреби):

1) хірургічне розкриття і дренажування осередку бактеріальної інфекції (абсцесів та флегмон);

2) видалення інфікованого судинного катетера (венозного периферійного / центрального чи артеріального), уретрального катетера, шунта, дренажа, імпланту (ендопротез суглоба, ортопедична конструкція, серцеві клапани, кардіовертер-дефібрилятор, електроди, косметичні імпланти, венозні порти тощо);

3) активна аспірація і санація осередку захворювання бактеріальної етіології.

Проведення подовженої антибіотикотерапії як заміни хірургічного контролю джерела інфекції заборонено.

34. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, антибактеріальні препарати слід вводити відповідно до інструкції для медичного використання. Шляхи введення антибактеріальних препаратів – пероральний, внутрішньовенний, внутрішньокістковий і в деяких випадках – інгаляційний. Такі шляхи введення, як інтраартеріальний, ендолімфатичний, внутрішньочеревний, внутрішньом'язовий та безпосередньо в рану, не мають доведених переваг, тому їх застосування заборонено.

35. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, внутрішньом'язовий шлях введення антибактеріальних препаратів може використовуватись лише в таких випадках:

- технічна неможливість встановлення надійного внутрішньовенного чи внутрішньокісткового доступу за необхідності надання пацієнтові невідкладної медичної допомоги;
- інструкція для медичного застосування лікарського засобу передбачає виключно внутрішньом'язовий шлях введення антибактеріального препарату (внутрішньовенний шлях введення заборонено).

36. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, призначення ін'єкційних лікарських форм антибактеріальних препаратів, у тому числі з внутрішньом'язовим введенням, заборонено.

Лікарям ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, призначати внутрішньом'язове введення антибактеріальних препаратів пацієнтами самостійно чи їхніми родичами / законними опікунами / іншими особами на дому заборонено.

37. У ЗОЗ внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів пацієнтам має бути призначено в таких випадках:

- інфекційна хвороба потребує тривалої антибіотикотерапії (сепсис / септичний шок, бактеріємія, фунгемія, остеомієліт, бактеріальний ендокардит, гнійний артрит, менінгіт, внутрішньочерепний абсцес, тяжкі інфекційні захворювання м'яких тканин та внутрішніх органів, КАІК);
- тяжкий загальний стан пацієнта, зумовлений порушенням свідомості, нестабільною гемодинамікою і/або дихальною недостатністю;
- відсутність альтернативної ентральної лікарської форми;
- пацієнт отримує повне парентеральне харчування, не здатен ковтати, або має блювання, що не піддається медикаментозній корекції, або є високий ризик аспірації ліків / їжі / води / шлункового вмісту;
- проведення постійної назогастральної аспірації або двічі отримано аспірат об'ємом >150 мл протягом 24 год;
- клінічні стани, які пов'язані зі зміною абсорбції діючої речовини лікарського засобу (активна ШКК, синдром мальабсорбції, стан після резекції проксимального відділу ШКТ, синдром короткої кишки, муковісцидоз (кістозний фіброз), некротизуючий ентероколіт у новонароджених, запальні захворювання проксимального відділу тонкої кишки, обструкція ШКТ, гастропарез та інші);

- документально оформлена відмова пацієнта приймати лікарські засоби перорально;
- потреба лікувати новонароджену дитину в перші 28 днів життя.

38. Пацієнта, який отримує антибактеріальний препарат у ЗОЗ у вигляді парентеральних лікарських форм (внутрішньовенно/внутрішньокістково), треба перевести на ентральне введення антибактеріального препарату (ступінчаста антибіотикотерапія), шойно це стане можливим клінічно та з урахуванням таких критеріїв:

- інфекційна хвороба потребує продовження антибіотикотерапії;
- наявна доступна лікарська форма антибактеріального препарату для перорального застосування;
- афебрильна температура тіла пацієнта ($36,0\text{ }^{\circ}\text{C} \leq t \leq 37,1\text{ }^{\circ}\text{C}$) зберігається протягом 24-48 год без застосування антипіретиків;
- стабільний загальний клінічний стан пацієнта: у свідомості, гемодинаміка стабільна, дихальна недостатність відсутня;
- лабораторні маркери запалення повернулися до нормальних величин або зменшилися на >50%;
- пацієнт здатен ковтати і/або пацієнт отримує повне (100%) або часткове ($\geq 50\%$) ентральне харчування;
- новонародженому виповнилося >28 днів (можливий варіабельний ступінь абсорбції у новонароджених віком <28 днів);
- пацієнт виявляє прихильність до запропонованого підходу до лікування.

39. Пероральне введення антибактеріальних препаратів має такі переваги:

- зниження ризику розвитку КАІК у пацієнта;
- зниження ризику розвитку ускладнень, що пов'язані з інфузією в пацієнта (тромбофлебіт та інші);
- зниження вартості лікування пацієнта;

- вищий рівень прихильності пацієнтів до лікування;
- зниження ризику травмування і/або інфікування медичних працівників, що пов'язано з виконанням ін'єкцій;
- зменшення тривалості госпіталізації пацієнтів.

40. Для переходу з парентерального на пероральний прийом обраний антибактеріальний препарат має відповідати таким критеріям:

- МНН (основна діюча речовина) відповідає (ідентична) або належить до того самого класу, що й парентеральний антибактеріальний препарат;
- спектр антимікробної активності відповідає парентеральному антибактеріальному препарату або мікробіологічне дослідження підтвердило чутливість визначено збудника до МНН (основної діючої речовини) перорального антибактеріального препарату;
- пероральний антибактеріальний препарат має оптимальний фармакокінетичний профіль (дає можливість досягти бактерицидної тканинної концентрації антибактеріального препарату в місці локалізації інфекційного запального процесу).

Примірна схема переведення пацієнта з парентеральної (внутрішньовенної) на ентральну лікарську форму антибактеріального препарату наведена в таблиці 2.

41. Оцінку ефективності антибіотикотерапії та рішення щодо її припинення здійснює лікуючий лікар на основі комплексу клінічних і лабораторних показників. Припинення антибіотикотерапії необхідно розглянути після досягнення пацієнтом таких критеріїв:

- нормалізація температури тіла ($\leq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) протягом 24-48 год без використання антипіретиків;
- зникнення і/або значене ослаблення проявів основних клінічних симптомів / синдромів інфекційної хвороби;
- тенденція до нормалізації або нормалізація основних лабораторних показників (наприклад, зниження лейкоцитозу, нейтрофілозу, зменшення зсуву лейкоцитарної формули ліворуч, нормалізація або зниження більш ніж на 80% рівня прокальцитоніну);
- ерадикація бактерії з крові / інших стерильних локусів або зменшення їхньої кількості в нестерильному локусі (наприклад, аспірат із трахеї, матеріал із рани, сечі);
- відсутність ознак поліорганної недостатності, яка пов'язана з інфекційною хворобою.

III. Заходи, спрямовані на зменшення нераціонального використання антибактеріальних препаратів

1. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, адміністративні обмеження відпуску передбачають використання СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів, які розробляє фармацевт клінічний ВІК ЗОЗ і затверджує керівник ЗОЗ, відповідно до Інструкції (далі – СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів).

2. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, запаси антибактеріальних препаратів слід зберігати виключно на території складського приміщення аптеки, що є невід'ємним структурним підрозділом цих ЗОЗ. На території терапевтичних і хірургічних відділень ЗОЗ дозволено зберігати лише таку кількість антибактеріальних препаратів, яка буде використана (введена пацієнтам) протягом 24 год після надходження. На території ВАІТ дозволено зберігати запас антибактеріальних препаратів, об'єм якого дорівнює передбачуваній потребі протягом 48 год із врахуванням наступного:

- кількості ліжок (КЛ) у ВАІТ;

Таблиця 2. Примірна схема переведення пацієнта з парентеральної (внутрішньовенної) на ентральну лікарську форму антибактеріального препарату

| Попередньо призначений антибактеріальний препарат у парентеральній (внутрішньовенній) лікарській формі | Рекомендований антибактеріальний препарат в ентральній лікарській формі |
|--|---|
| Ампіцилін чи амоксицилін | Амоксицилін |
| Бензилпеніцилін | Амоксицилін |
| Цефтріаксон | Амоксицилін / клавуланова кислота або цефалексин |
| Цефотаксим | Амоксицилін / клавуланова кислота або цефалексин |
| Цефазолін | Цефалексин |
| Азитроміцин | Азитроміцин або рокситроміцин |
| Кларитроміцин | Кларитроміцин кліндаміцин |
| Кліндаміцин або лінкоміцин | Кліндаміцин або лінкоміцин |
| Доксициклін | Доксициклін |
| Левофлоксацин | Левофлоксацин |
| Ципрофлоксацин | Ципрофлоксацин |
| Лінезолід | Лінезолід |
| Метронідазол | Метронідазол |
| Сульфаметоксазол/триметоприм | Сульфаметоксазол/триметоприм |
| Флуконазол | Флуконазол |

- переліку антибактеріальних препаратів, що внесені до групи доступу (А) та використовуються у ВАІТ;
- переліку антибактеріальних препаратів, що внесені до групи спостереження (В) та використовуються у ВАІТ;
- окремо для кожної МНН, відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, встановлюється кількість одиниць лікарської форми, яка необхідна для лікування одного пацієнта у ВАІТ протягом 48 год (ОЛФ₁);
- окремо для кожної МНН розраховується загальна кількість одиниць лікарської форми (ОЛФ_{заг}) за умови, що зайняті всі ліжка у ВАІТ, за формулою:

$$\text{ОЛФ}_{\text{заг}} = \text{ОЛФ}_1 \times \text{КЛ.}$$

3. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, для отримання антибактеріальних препаратів, лікуючий лікар заповнює, а старша сестра медична клінічного підрозділу ЗОЗ надсилає до аптеки бланк замовлення довільної форми на отримання антибактеріальних препаратів із зазначенням такої інформації:

- номер медичної карти стаціонарного хворого;
- причина призначення антибактеріальних препаратів (інфекційна хвороба / синдром);
- діюча речовина антибактеріального препарату (МНН);
- доза або концентрація в одиниці лікарської форми (г, мг, мг/мл, МО, ОД);
- лікарська форма (таблетки, капсули, флакони, ампули, небули);
- кількість одиниць лікарської форми;
- шлях введення;
- передбачувана тривалість лікування (години/дні);
- дата наступного перегляду призначення антибактеріального препарату.

4. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, бланк замовлень на отримання антибактеріальних препаратів розглядаються фармацевтом аптечного підрозділу ЗОЗ та, у разі необхідності проведення проспективного фармацевтичного консультування і/або здійснення процедури преавторизації, фармацевтом клінічним ВІК ЗОЗ. Порядок випуску антибактеріальних препаратів з аптеки ЗОЗ такий:

- антибактеріальні препарати, що внесені до групи доступу (А) випускаються фармацевтом аптечного підрозділу ЗОЗ відповідно до СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів;
- антибактеріальні препарати, що внесені до групи спостереження (В), випускаються фармацевтом аптечного підрозділу ЗОЗ відповідно до СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів і потребують проведення фармацевтом клінічним ВІК ЗОЗ проспективного фармацевтичного консультування;
- антибактеріальні препарати, що внесені до групи резерву (С), випускаються фармацевтом аптечного підрозділу ЗОЗ відповідно до СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів після проходження процедури преавторизації антибіотиків групи резерву, відповідно до Інструкції. Призначення антибактеріальних препаратів, які внесені до групи резерву (С), потребує проведення фармацевтом клінічним ВІК ЗОЗ проспективного фармацевтичного консультування.

5. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, призначення антибактеріальних препаратів пацієнтам здійснюється шляхом заповнення рецептурних бланків № 1 (Ф-1), для виписування лікарських засобів і виробів медичного призначення, що випускаються за повну вартість, безоплатно або з доплатою, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я від 19 липня 2005 року № 360, зареєстрованих у Міністерстві юстиції України 20 липня 2005 року за № 782/11062 (далі – рецептурний бланк № 1).

6. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, лікуючий лікар може застосувати очікувальну тактику і призначити антибактеріальні препарати відстрочено, шляхом заповнення рецептурного бланку № 1 (Ф-1) «відстрочений рецепт», який буде використано пацієнтом у разі необхідності (появи / виникнення показань / симптомів / клінічних станів), у таких випадках:

- пацієнт має інфекційну хворобу передбачувано вірусної етіології, яка має самолімітуючий характер і не потребує антибіотикотерапії, але пацієнт має високий ризик розвитку вторинної бактеріальної ко-інфекції/суперінфекції;
- пацієнт має інфекційну хворобу передбачувано бактеріальної етіології, яка не потребує антибіотикотерапії, але пацієнт має високий ризик розвитку ускладнень;
- пацієнт має інфекційну хворобу передбачувано бактеріальної етіології, яка потребує етіотропної антибіотикотерапії (відповідно до даних чутливості збудника до антибактеріальних препаратів), але на момент обстеження результати мікробіологічного дослідження відсутні;
- лікуючий лікар зрозумілою мовою та в доступний для пацієнта спосіб (його родичів / законних опікунів) пояснює суть захворювання, необхідність призначення/уникнення антибіотикотерапії і клінічні ознаки ускладнень хвороби / приєднання вторинної бактеріальної ко-інфекції/суперінфекції, які потребують початку проведення антибіотикотерапії.

Лише в разі настання визначених лікуючим лікарем критеріїв (наприклад, погіршення клінічного стану пацієнта, отримано результати мікробіологічних досліджень, якими підтверджено бактеріальну етіологію хвороби) пацієнт звертається до аптечного закладу, отримує призначений антибактеріальний препарат, починає його прийом і повідомляє про це лікуючого лікаря.

7. Перед початком антибіотикотерапії лікуючий лікар надає зрозумілою мовою та в доступний для пацієнта (його родичів / законних опікунів) спосіб таку інформацію:

- причина призначення антибактеріального препарату;
- МНН (основна діюча речовина);
- лікарська форма антибактеріального препарату, шлях введення та індивідуальні особливості дозування антибактеріального препарату (за наявності);
- запланована тривалість антибіотикотерапії;
- особливості взаємодії антибактеріального препарату з їжею чи з іншими лікарськими засобами;
- ознаки розвитку побічних реакцій унаслідок прийому призначеного антибактеріального препарату та способи їх усунення;
- план дій на випадок невдачі призначеної антибіотикотерапії і/або погіршення загального клінічного стану пацієнта.

8. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, проспективне фармацевтичне консультування щодо оптимізації призначення антибактеріальних препаратів та інших лікарських засобів здійснюється фармацевтом клінічним ВІК ЗОЗ:

- за запитом лікуючого лікаря;
 - відповідно до затвердженого керівником ЗОЗ переліку визначених категорій пацієнтів, синдромів / клінічних станів пацієнтів;
 - за групами спостереження (В) і резерву (С) антибактеріальних препаратів.
- Рекомендації, що надаються фармацевтом клінічним ВІК в процесі проведення проспективного фармацевтичного консультування, обґрунтовуються і записуються у медичну карту.

Проспективне фармацевтичне консультування проводиться фармацевтом клінічним ВІК протягом усього часу перебування пацієнта в ЗОЗ з метою контролю модифікації антибіотикотерапії (наприклад, комбінування антибактеріальних препаратів, тривалість антибіотикотерапії, запобігання несприятливим лікарським взаємодіям, деескалація/ескалація/оптимізація дозування антибактеріальних препаратів, зміна лікарської форми антибактеріального препарату) і навчання лікуючих лікарів раціональному використанню антибактеріальних препаратів.

9. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, до переліку визначених категорій пацієнтів, синдромів / клінічних станів пацієнтів, щодо яких здійснюється проспективне фармацевтичне консультування, необхідно внести (за потреби перелік може бути розширено рішенням керівника ЗОЗ):

- відсутність результатів мікробіологічного дослідження біологічних зразків через 72 год після початку введення антибактеріального препарату з широким спектром дії;
- неефективність антибіотикотерапії першої лінії (емпіричної або після отримання результатів мікробіологічного дослідження);
- нераціональне призначення антибактеріального препарату (наприклад, невідповідна доза, лікарська форма, шлях і/або кратність введення, тривалість призначення антибактеріального препарату);
- призначення антибактеріального препарату здійснюється поза інструкцією для медичного застосування лікарського засобу або призначення не відповідає затвердженому в ЗОЗ СОП з адміністрування призначення антибактеріальних препаратів;
- проведення антибіотикотерапії понад термін, який встановлено для інфекційної хвороби, відповідно до протоколів / алгоритмів лікування;
- тривалість парентерального введення антибактеріального препарату перевищує 72 год;
- однотипні призначення антибактеріальних препаратів для більшості пацієнтів одного з клінічних підрозділів ЗОЗ;
- призначення антибактеріальних препаратів з групи резерву (С) з або без проведення процедури преавторизації;
- призначення антибактеріальних препаратів з метою лікування тяжких інфекційних хвороб (наприклад, сепсис / септичний шок, інфекційний ендокардит, остеомієліт, менінгіт, інфекційні хвороби, що призвели до розвитку поліорганної недостатності);
- виявлення в пацієнта MAMP з групи ESKAPE;
- призначення антифунгальних препаратів для системного застосування (наприклад, ехінокандини, вориконазол, позаконазол, ліпосомальний амфотерицин В);
- призначення комбінацій антимікробних препаратів;
- розвиток тяжких побічних реакцій після введення антибактеріального препарату (наприклад, органна токсичність, алергічні та псевдоалергічні реакції, захворювання, спричинені *Clostridium difficile*);
- призначення антибіотикотерапії пацієнтам із нирковою / печінковою недостатністю, ожирінням, кахексією, вагітним, пацієнтам дитячого віку;
- наявність ризику несприятливої взаємодії антибактеріального препарату з іншими призначеними лікарськими засобами;
- необхідність проведення ТЛМ;
- необхідність проведення контролю прихильності пацієнта до призначеного лікування;
- необхідність продовження прийому антибактеріального препарату після закінчення стаціонарного лікування (перед консультуванням пацієнта і/або родичів і/або законних опікунів).

10. У ЗОЗ, що надають первинну медичну допомогу, слід забезпечити можливість проведення телемедичного консультування щодо раціонального застосування антибактеріальних препаратів, відповідно до Порядку організації медичної допомоги на первинному, вторинному (спеціалізованому), третинному (високоспеціалізованому) рівнях із застосуванням телемедицини, затвердженого наказом МОЗ України від 19 жовтня 2015 року № 681, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 09 лютого 2015 року за № 1400/27845.

11. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, ретроспективний аудит призначень антибактеріальних препаратів здійснюється фармацевтом клінічним ВІК з метою визначення ступеня дотримання рекомендацій щодо раціональної антибіотикотерапії шляхом проведення вибіркової перевірки медичних карт, відповідно до Інструкції.

12. Лікуючому лікарю необхідно проводити первинну оцінку ефективності антибіотикотерапії та доцільність її продовження кожні 48-72 год після початку введення антибактеріального препарату, із врахуванням:

- динаміки проявів синдрому системної запальної відповіді (у тому числі з лабораторним визначенням рівня прокальцитоніну);
- загального клінічного стану пацієнта;
- даних щодо чутливості до антибактеріального препарату.

Одразу після початку прийому антибактеріального(их) препарату(ів) пацієнтом (у межах перших 12-24 год) оцінювати ефективність лікування не рекомендовано, оскільки максимальна бактерицидна дія розвивається, як правило, через 24-48 годин. Винятками є випадки швидко прогресуючого погіршення клінічного стану пацієнта (наприклад, порушення свідомості, нестабільність гемодинаміки, тяжка дихальна недостатність) або отримання результатів мікробіологічного дослідження, що вказують на потребу ранньої корекції антибіотикотерапії.

У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, лікуючому лікарю слід проводити щоденний моніторинг ефективності лікування та оцінку можливості його припинення з використанням клінічних і/або лабораторних критеріїв припинення антибіотикотерапії.

13. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, лікуючому лікарю при первинному призначенні пацієнтові парентерального введення антибактеріальних препаратів рекомендовано передбачити можливість деескалації антибіотикотерапії (наприклад, обрати антибактеріальний препарат, який має лікарські форми для парентерального і перорального прийому).

Продовження на стор. 19.

Алергічний риніт і коморбідні захворювання: тактика ведення пацієнтів



С.В. Зайков

Актуальність АР багатогранна. Це широко поширене захворювання (на нього страждають від 10 до 40% населення) з негативним впливом на якість життя, який можна порівняти з таким при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця. Великою проблемою у веденні цієї категорії пацієнтів є неадекватна і запізнена діагностика, що закладає початок розвитку різноманітних ускладнень. Також варто зазначити, що АР є незалежним фактором ризику розвитку бронхіальної астми (БА).

Ключові слова: алергія, протизапальний ефект, антигістамінні препарати, простагландини, левоцетиризин.

АР — це хронічне запальне захворювання слизової оболонки носа, спричинене імуноглобуліном Е (IgE)-опосередкованою ранньою і пізньою фазами алергічної відповіді. Симптоми АР добре відомі: ринорея, закладеність носа, свербіж у носі, чихання. Зазначені симптоми в 50-70% випадків супроводжуються проявами алергічного кон'юнктивіту (АК), який характеризується свербіжем, почервонінням очей, слезотечею, припухлістю повік.

У 2011 р. Європейська академія алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) запропонувала таку класифікацію ринітів:

- Алергічний:
 - за перебігом — інтермітуючий/персистуючий;
 - за ступенем тяжкості — легкий/середньотяжкий/тяжкий.
- Інфекційний (вірусний, бактеріальний, невірусний, небактеріальний (найпростіші/гриби).
- Неалергічний, неінфекційний:
 - медикаментозно-індукований (бета-блокатори, вазодилатори, контрацептиви, аспірин, нестероїдні протизапальні препарати);
 - неалергічний риніт з еозинофільним синдромом (NARES), можливо, з локальною продукцією IgE;
 - професійний (низькомолекулярні хімічні сполуки / іританти, атрофічний / риніт людей похилого віку, ідіопатичний).

Американська академія отоларингології запропонувала власну класифікацію АР (2014):

- за причинами розвитку: сезонний, цілорічний, епізодичний (при епізодичному контакті з алергенами);
- за частотою симптомів: інтермітуючий (симптоми <4 днів на тиждень або <4 тиж на рік); персистуючий (симптоми >4 днів на тиждень або >4 тиж на рік);
- за ступенем тяжкості симптомів: помірно виражений, тяжкий.

Загальні стандарти діагностики АЗ, у тому числі й АР

- Клініко-анамнестичний і фізикальний методи обстеження, які можуть бути використані лікарями будь-якої спеціальності.
- Лабораторно-інструментальні методи: на 1-му рівні також можуть бути застосовані лікарями будь-якої спеціальності, на 2-3-му рівнях — алерголог.
- Шкірні тести — алерголог.
- Провокаційні тести з алергенами — тільки алерголог!
- Функціонально-інструментальні методи (спірометрія, УЗД, фіброгастро-дуоденоскопія — усі лікарі).

На етапі клініко-анамнестичного обстеження важливо не тільки не пропустити основні, добре відомі симптоми АР, а й пам'ятати, що є також неназальні симптоми АР, як-от: кашель, дискомфорт у горлі, захриплість голосу, погіршення смакових відчуттів. Також можливі системні прояви у вигляді слабкості і стомлюваності, дратівливості, зниження концентрації уваги, погіршення апетиту і порушення сну.

Пацієнти з АР легко впізнавані за характерними «стигмами» захворювання: так званий «алергічний салют», «очі алергіка», закладеність носа і покашлювання, зморшки на перенісці.

Другий етап алергологічної діагностики *in vivo* складається з високо інформативних шкірних тестів з алергенами: прик-тести (I тип реакції) і патч-тести (IV тип реакції, не характерний для АР).

Наступний діагностичний крок, який рекомендують у разі розбіжності анамнестичних даних і результатів шкірних тестів або неможливості їх проведення, — це провокаційні тести з алергенами. Дуже важливо, щоб ці тести через їх небезпеку проводили тільки досвідчені алергологи і в умовах стаціонару. Провокаційні тести залежно від виду алергену і способу його введення в організм поділяють на: кон'юнктивальні, назальні, інгаляційні, сублінгвальні, гастроінтестинальні.

Заключний передовий етап діагностики алергічної патології — це трирівнева лабораторна молекулярна діагностика:

1-й рівень, доступний для лікарів будь-якої спеціальності, — це якісне визначення IgE, що дає можливість відповідати на питання, чи є алергія.

2-й рівень — кількісне визначення рівня специфічних антитіл (sIgE) до екстрактів алергенів. Проводиться лікарем-алергологом.

3-й рівень — кількісне визначення sIgE до окремих молекул алергенів.

Важливо пам'ятати, що різні лабораторні методи мають різну чутливість і специфічність, тому комбінувати їх некоректно. Бажано використовувати найбільш сучасні і чутливі методи діагностики з відповідною доказовою базою.

Скринінгові тести допомагають лікарю відрізнити IgE-опосередковану atopічну алергію від інших подібних до алергії симптомів, а також виявити пацієнтів, які потребують проведення аналізу на специфічні IgE для ідентифікації алергенів і призначення протиалергійної терапії.

Ще раз потрібно наголосити на важливості застосування сучасних чутливих

діагностичних тестів, оскільки загальний рівень IgE може бути підвищений лише в половині пацієнтів і в деяких здорових людей, що вкрай ускладнює діагностику. Наразі золотим стандартом багатокomпонентної алергодіагностики є ImmunoCAP®.

Коли доцільно призначити лабораторну багатокomпонентну алергодіагностику:

- Симптоми й анамнез протирічають один одному.
- Нестабільна астма, тяжкий atopічний дерматит, хронічна кропив'янка, незрозумілі порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ).
- Складність інтерпретації за відсутності відповіді на терапію.
- Складно виявити первинний сенсibilізатор.
- Підозра на мультисенсibilізацію пацієнта.
- Вивчення первинної та перехресної сенсibilізації.
- Складність вибору алергенів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) в разі мультисенсibilізації в пацієнта / оцінка ризику.
- Необхідність отримання повного алергенного профілю («профіль сенсibilізації»).

Алергія — системна патологія. Важливо завжди пам'ятати про це і розуміти, що АР дуже часто супроводжується БА, кропив'янкою, АК, atopічним дерматитом, харчовою алергією та ін. На сьогодні прийнята концепція «єдині дихальні шляхи — єдине захворювання», оскільки АР і БА часто поєднуються між собою (75-85% усіх пацієнтів із БА хворіють на АР, а в 38% хворих на АР виявляють БА), а в патогенезі цих захворювань беруть участь ті самі клітини і медіатори запалення. Поєднання БА з АР погіршує перебіг обох захворювань, і ця тенденція добре прослідковується під час оцінки середньої кількості нападів БА в пацієнтів з АР і без нього. Однак АР впливає не тільки на перебіг БА, але й на стан верхніх дихальних шляхів (синусит, назальний поліпоз, аденоїдит, отит, гостра респіраторна вірусна інфекція — ГРВІ), очей, стравоходу.

АР і риносинусит

У 25-30% хворих на АР визначається гострий і в 60-80% — хронічний риносинусит, який може мати алергічну, вірусну, бактеріальну, грибкову природу. Риносинусит, зокрема поліпозний, діагностують у 75% пацієнтів з АР. А тривале використання пацієнтами з АР назальних деконгестантів сприяє розвитку

хронічного гіпертрофічного риніту і/або синуситу.

АР і назальний поліпоз

Механізми, пов'язані з набряком і випинанням слизової оболонки носа у вигляді поліпів, схожі на патофізіологічні механізми АР. Сенсibilізація до інгаляційних алергенів може змінювати імунологічні параметри лімфоїдної тканини — підвищення CD1a⁺-клітин Лангерганса, еозинофілів, інтерлейкіну (ІЛ)-4 або ІЛ-5-продукуючих запальних клітин, збільшення обсягу лімфоїдної тканини в осіб з АР. Короткострокове застосування пероральних кортикостероїдів (КС) і довгостроковий прийом антигістамінних препаратів (АГП) / інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) може зменшити гіпертрофію аденоїдів.

Гіпертрофія глоткового мигдалика, хронічний аденоїдит

Гіпертрофія глоткового мигдалика (ГМ) належить до найпоширенішої патології верхніх дихальних шляхів у дітей (52-75% випадків), але спостерігається і в дорослих, хоча діагностувати її значно складніше. Гіпертрофія ГМ може стати причиною патології середнього вуха, гортані, нижніх дихальних шляхів, деформації скелета обличчя, грудної клітки, порушень функцій центральної нервової і серцево-судинної систем, ШКТ, синдрому обструктивного апное / гіпноное сну та ін.

Хронічний аденоїдит діагностують у 5-25% дітей віком до 14 років, частка з переважанням алергічного компонента запалення сягає 25%.

АР і аденоїдит

У 60-70% дітей із хронічним аденоїдитом є АР (Пухлик С.М., 2016). У разі виникнення АР ГМ стає «шоковим органом», в якому розвивається імунне і бактеріальне запалення. Гіпертрофія ГМ утруднює носове дихання, погіршує перебіг АР, спричинює розвиток отиту, синуситу, частих ГРВІ, бронхіальної обструкції. Аномалію прикусу зубів також учетверо частіше діагностують у пацієнтів із порушенням носового дихання.

Результати алергологічного обстеження дітей із гіпертрофією ГМ II-III ступеня і частими ГРВІ:

- 87,5% дітей — гіперчутливість до кліщових алергенів.
- 54,1% дітей — гіперчутливість до пилоквих алергенів.
- 25,0% дітей — sIgE до харчових алергенів.
- 33,3% дітей — sIgE до алергенів кішки і собаки.

Дисфункції слухової труби й алергічний отит

Екссудативний отит діагностують у 50% пацієнтів з АР. Алергічний отит (АО) характеризується розвитком алергічного запалення в зовнішньому або середньому вусі. У пацієнтів з АР порушується функція евстахієвої труби, що сприяє розвитку АО, особливо в дітей. Хворіють частіше діти грудного та молодшого віку.

Хронічний середній серозний отит – найчастіша причина приглухуватості в дітей у США. І це велика проблема, оскільки у 20% дітей із сезонним АР у період пилкування рослин зазначається зниження слуху на 30-40 децибел. Приблизно 30% дітей, хворих на хронічний середній серозний отит, потребують консультації алерголога.

Випіт із середнього вуха в пацієнтів з АР містить ІЛ-4 і ІЛ-5, що демонструє взаємозв'язок між АР і екссудативним середнім отитом. Таким чином, можна говорити про системну реакцію, а не про місцеве запалення. Отже, рецидивний середній отит – це показання для пошуку в пацієнта АР. Недооцінка ролі АР в зниженні слуху в дітей може бути причиною необґрунтованого оперативного втручання.

Алергічний риніт і алергічний кон'юнктивіт

Проблема АК при АР загалом відома: майже 75% пацієнтів з АР скаржаться на симптоматику АК: свербіж і почерво-ніння очей, слезотеча, набряклість повік. Також не варто забувати, що АК може

стати причиною серйозного порушення гостроти зору.

АР та еозинофільний езофагіт

Провокувальні фактори – харчові, але нерідко й інгаляційні алергени. Ще одним аргументом на користь того, що АР і еозинофільний езофагіт (ЕоЕ) є коморбідними захворюваннями, є той факт, що в 50-80% дітей з ЕоЕ зазначають наявність таких АЗ, як БА, АР, atopічний дерматит, екзема та ін. Клінічна картина ЕоЕ схожа з такою в разі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Взаємозв'язок між ГРВІ та алергією

У пацієнтів з алергією на поверхні ендотелію виявляють підвищений рівень адгезивних молекул ICAM-1. Віруси використовують ці молекули для проникнення в епітелій і далі в тканини. Отже, пацієнти з алергією хворіють на ГРВІ частіше й тяжче, а збудники респіраторних інфекцій здатні посилювати алергічне запалення.

Вплив АР на сон і когнітивні функції

Порушення сну і когнітивні проблеми потрібно розглядати як психологічні ускладнення АР, оскільки пацієнти з АР погано сплять, хропуть, не можуть зосередитися на своїй роботі або навчанні в школі через чихання, нежить і закладеність носа, свербіння в носі, очях. Marshall та співавт. встановили, що під час сезону цвітіння амброзії пацієнти з гіперчутливістю до неї скаржаться на зниження швидкості когнітивних процесів і пам'яті.

Лікування АР

Терапія АР базується на основних чотирьох напрямках:

- елімінаційна терапія;
- освіта пацієнтів;
- фармакотерапія;
- АСІТ.

Згідно з міжнародними рекомендаціями фармакотерапія АР складається з 5 етапів:

1. Неседативні АГП (пероральні, інтраназальні очні), антагоністи лейкотрієнових рецепторів, кромони (інтраназальні, очні).
2. ІНКС.
3. ІНКС + інтраназальний азеластин.
4. Пероральні КС коротким курсом і як додаткове лікування.
5. Лікування у вузького спеціаліста, АСІТ.

Більшість вузьких фахівців вважають, що АСІТ має стартувати не на 5-му етапі, а набагато раніше.

Основою терапії АР все-таки залишаються неседативні АГП, до яких належить добре відомий представник АГП II покоління левоцетиризин (**Алерзин**[®]).

Препарат характеризується:

- швидким початком дії – уже через 12 хв у 50% пацієнтів, через 30-60 хв – у 95% пацієнтів;
- високим комплаєнсом – прийом препарату усього 1 раз на добу;
- хорошим профілем безпеки – можливість тривалого прийому до 12 міс і практично відсутня взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Алерзин[®] доступний і у формі крапель – для педіатричної категорії пацієнтів, без барвників і ароматизаторів, що особливо важливо для дітей із проявами алергії.

Алерзин[®] (левоцетиризин) також виявляє додаткову активність:

- Антигістамінна: блокада H₁-рецепторів.

• Антиалергічна: гальмування вивільнення первинних (гістамін, триптаза) і вторинних (ЛТС4, ПГD2) медіаторів з опасистих клітин.

- Протизапальна:
 - гальмування продукції цитокінів: ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-13, фактор некрозу пухлини;
 - зменшення продукції хемокінів RANTES, ІN-8;
 - гальмування хемотаксису і накопичення лімфоцитів у шкірі.

Препарат впливає на гістамінзалежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення, тобто Алерзин[®] – це дійсно сучасний протипалітний засіб.

Висновки

- АР, БА та інші АЗ взаємопов'язані між собою клінічно, патофізіологічно, імунологічно, генетично.
- Діагноз АР передбачає діагностику коморбідних алергічних і неалергічних захворювань.
- Своєчасна діагностика і лікування АР знижують імовірність прогресування коморбідних захворювань.
- Контроль коморбідних станів покращує перебіг АР.
- Важливе місце в терапії алергопатології посідають елімінаційні заходи, АСІТ і фармакологічні препарати з доведеною ефективністю і безпекою.

АР – хронічне захворювання, яке асоціюється з низкою інших алергічних патологій, погіршуючи їх перебіг, але правильна і своєчасна діагностика дає можливість контролювати хворобу за допомогою сучасної та ефективної фармакотерапії, значуще підвищуючи якість життя пацієнтів.



Алерзин

левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

ПОКАЗАННЯ*

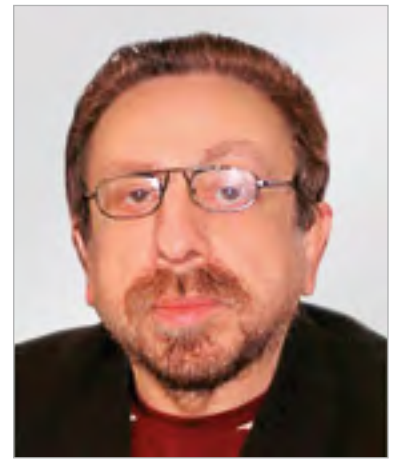
- Алергічний риніт
- Кропив'янка

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

| | |
|--|---|
| Діти 2–6 років: | 5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу |
| Дорослі та діти старші 6 років: | 20 крапель (5 мг) або 1 таблетка 1 раз на добу |

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин, Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Радіологічні характеристики дифузного альвеолярного ураження (пневмонії), зумовленого COVID-19



Е.М. Ходош

Що таке «пневмонія», спричинена COVID-19? У відповіді на це питання криються морфологічні, патофізіологічні і клінічні особливості досліджуваного процесу. Насамперед буде правильно усвідомити, що морфологічні і патофізіологічні зміни, асоційовані з COVID-19, принципово відрізняються від таких при інших вірусних і, тим більше, бактеріальних патологічних процесах в альвеолярному апараті легень. Розглядаючи ці положення, ми переконалися, що з морфологічної точки зору так звана COVID-19-асоційована пневмонія є дифузним альвеолярним ураженням (ДАУ). Можливо, тому сьогодні ще немає чіткого визначення пневмонії, спричиненої COVID-19. У зв'язку з цим у наведеній роботі поняття «пневмонії» використовується для опису клінічних ознак COVID-19 у пацієнтів, в яких виявляють рентгенологічні патерни пневмонії, часто пов'язані з гострим респіраторним дистресом.

Ключові слова: рентгенограма, комп'ютерна томографія, пневмонія, щільність, альвеолярне ураження, COVID-19.

Немає нічого дивного, що розуміння пневмонії тісно пов'язане з її променевою діагностикою. Ось чому об'єктивне ведення хворого з COVID-19-асоційованою пневмонією, як і з пневмонією іншої етіології, немислиме без рентгенологічної картини, оскільки будь-яка пневмонія, у тому числі і «пневмонія» у вигляді COVID-19-асоційованого ДАУ, призводить до посилення щільності легеневої тканини, що потребує подальшого диференційного пошуку. На рентгенограмі це можна побачити у вигляді «білизни», яка, залежно від обсягу ураження та ступеня вираженості, маскує нормальні компоненти паренхіми, плевральних порожнин і структур, що обмежують грудну порожнину, проте такі зміни можуть з'являтися пізніше або бути відсутніми.

Унаслідок запального ущільнення легеневої тканини, що рентгенологічно проявляється інтенсивнішим білим забарвленням, морфологія легень

частково маскується, і виникає картина у вигляді «матового скла». Такі променеві характеристики можуть бути не завжди очевидними і зрозумілими, тому не виключається консультація радіолога або пульмонолога.

Загалом морфологічною основою підвищення щільності легеневої тканини при бактеріальній інфекції є накопичення в альвеолах запального ексудату, а в разі ДАУ коронавірусної етіології у просвітах альвеол виявляють макрофаги, змінені альвеолоцити II типу у вигляді окремих клітин і пластів, а також крововиливи, сладж еритроцитів, маси фібрину, що вистилають внутрішню поверхню альвеол, і, безумовно, інтраальвеолярний набряк. Цей процес необґрунтовано асоціюють із бактеріальною пневмонією, що призводить до необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів, особливо на початкових етапах захворювання, коли так звана пневмонія рентгенологічно маніфестує у вигляді патерну «матового скла» (рис. 1).

Не треба забувати, що причиною ущільнення легеневої тканини також може бути порушення бронхіальної прохідності [2] і заміщення легеневої паренхіми патологічними тканинами [3].

Симптом «матового скла» відображає помірне збільшення щільності легеневої тканини, коли судини і стінки бронхів залишаються видимими, виявляють стовщені міжальвеолярні перегородки, часткове заповнення альвеол, гіповентиляцію і гіперперфузію.

Коли легенева тканина через підвищену щільність не визначається, стає не видно судини і стінки бронхів, це має назву «консолідація», під чим розуміють

«безповітряну ділянку легеневої тканини» (зазвичай спостерігають у разі тяжкого перебігу захворювання; рис. 2).

Патерни «матового скла» і консолидації відображають дві різні легеневі морфологічні картини: «матове скло» характеризує захворювання легеневого інтерстицію, анатомічно зачіпає альвеолярні перегородки (потовщення) з частковим заповненням альвеол патологічним умістом або обидва процеси одночасно, а консолидація – процес більш повного заповнення, тобто ексудації патологічного субстрату в повітромасті простори.

Променеві прояви ДАУ коронавірусної етіології можуть характеризуватися периферичними грубими горизонтальними білими лініями, або смугами, а правильніше – ретикулярними тіннями, що описують як лінійні тіні, які можна побачити в поєднанні з підвищеною щільністю легеневої тканини або непрозорою, що позначається як патерн «матового скла» (рис. 3).

Невелика серія випадків у Кореї показала, що при позитивній полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), що підтверджувала COVID-19 у пацієнтів із радіологічними патологічними змінами, у 70% випадків затемень (кількість уражень, а не пацієнтів) виявляли консолидацію.

Діагностичне значення рентгенограми ОГК при COVID-19 – важливе питання в повсякденній практиці. Однак насамперед потрібно розуміти, що не можна покладатися виключно на результати візуалізації. Їх необхідно аналізувати разом із клінічними даними для формування загальної клінічної оцінки, тому що жодна з ознак рентгенографії ОГК не дає права встановити діагноз, наприклад, COVID-19-асоційованої пневмонії, оскільки скіалогічні характеристики, як завжди, не вказують на етіологію.

На початкових етапах рентгенограма ОГК при COVID-19 може бути нормальною, але з часом у пацієнтів клінічна симптоматика і радіологічна картина COVID-19-асоційованої пневмонії може

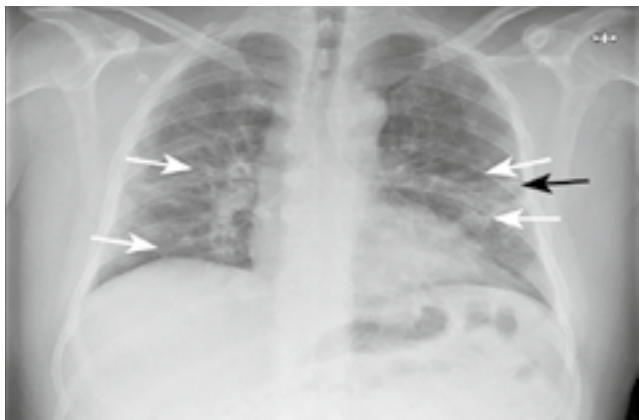


Рис. 1. Оглядова рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) чоловіка віком 49 років із пневмонією, асоційованою із COVID-19.

Збільшення щільності легеневої тканини у вигляді «матового скла» в середніх і нижніх легневих полях, переважно по периферії (білі стрілки), зі збереженням видимості судин і стінок бронхів. Лінійна тень визначається по периферії в лівому середньому полі (чорна стрілка)

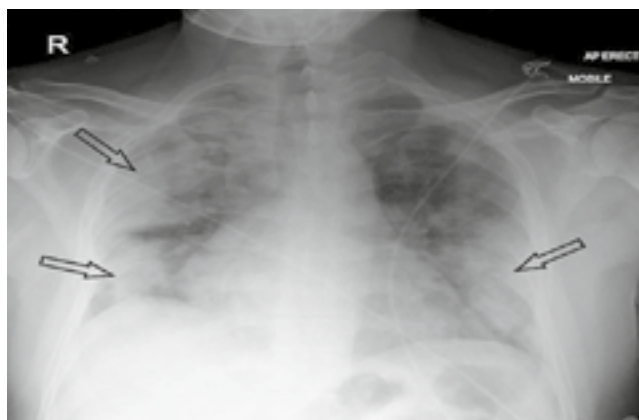


Рис. 2. Оглядова рентгенограма ОГК чоловіка віком 50 років із тяжкою COVID-19-асоційованою пневмонією.

Візуалізуються двосторонні щільні периферичні (субплевральні) консолидації, на тлі яких відсутній легеневий малюнок у середніх і нижніх полях (показано стрілками)

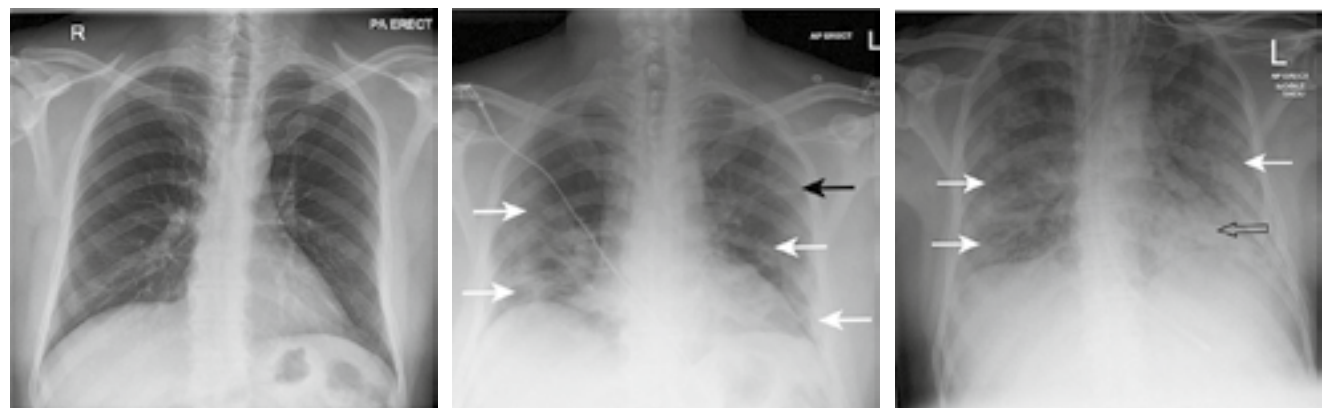


Рис. 3. Серія рентгенограм ОГК, що відображають прогресування COVID-19-асоційованої пневмонії:

а – нормальна оглядова рентгенограма ОГК чоловіка 56 років (проведена за 8 міс до госпіталізації та наведена для порівняння); б – оглядова рентгенограма ОГК того самого пацієнта після розвитку COVID-19-асоційованої пневмонії: периферичне зниження прозорості (помутніння) у вигляді «матового скла» обох легень у середніх і нижніх полях (білі стрілки); збережений легеневий рисунок і лінійна (ретикулярна) тень на периферії лівого середнього поля (чорна стрілка); в – рентгенограма ОГК того самого хворого на 10-й день після госпіталізації: прогресування рентгенологічних змін і погіршення клінічного стану. Пацієнт інтубований. Консолідація із втратою легеневого рисунка тепер визначається за серцем у лівому нижньому полі (обведена стрілка). Поширення периферичних змін у вигляді «матового скла», поміченого на (б), можна побачити по периферії середнього і нижнього полів справа і в середньому полі зліва (білі стрілки)

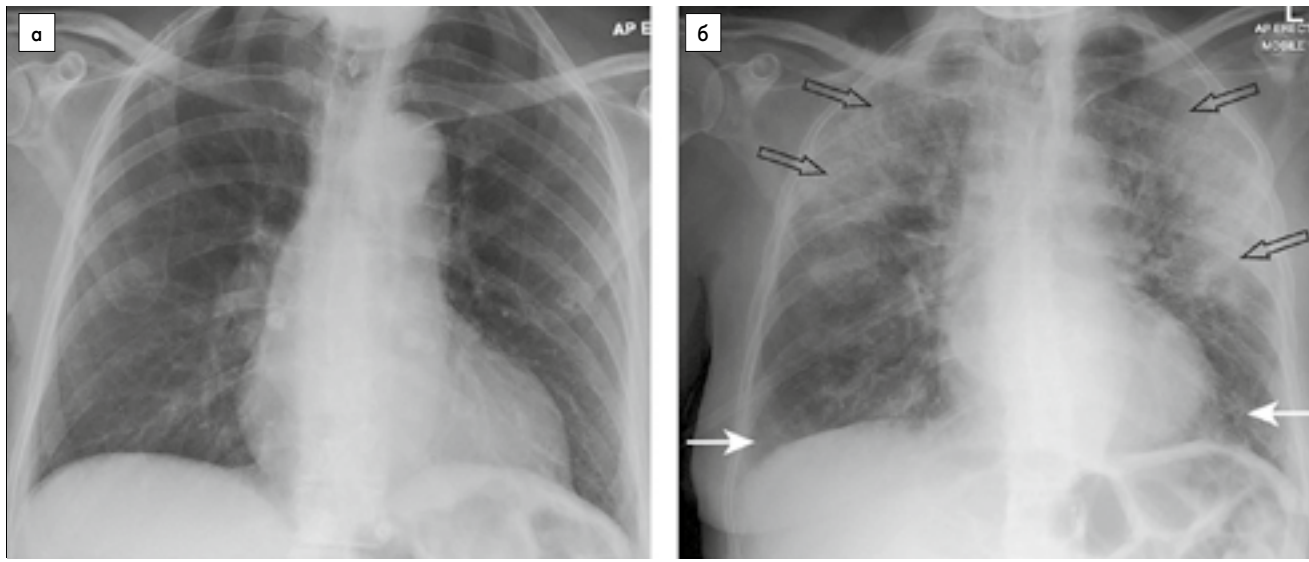


Рис. 4. Динаміка радіологічних змін при COVID-19-асоційованій пневмонії:

а – нормальна рентгенограма ОГК жінки віком 76 років, яка перебуває в лікарні з підтвердженим COVID-19; б – рентгенограма ОГК тієї самої хворої на 8-й день, на якій видно «матове скло» в основі легень з обох боків (білі стрілки). Визначається консолідація на периферії верхнього і середнього полів зліва (обведені стрілки). Підвищена щільність («білизна») виявляється також на периферії у верхньому полі справа; вона не така щільна або біла, як зліва, що свідчить про прогресування помутніння у вигляді «матового скла» з розвитком щільнішого затемнення (обведені стрілки)

прогресувати, тобто ранні рентгенограми (в перші 3-4 дні хвороби) можуть виявитися хибнонегативними (рис. 4) [1, 22, 23]. Що різкіше відбувається прогресування, то тяжчий перебіг захворювання.

Розібратися в діагностичній значущості рентгенологічного методу при COVID-19 важливо з багатьох клінічних причин. Так, ретроспективна серія випадків 64 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, показала, що в 31% (20 хворих) рентгенограми ОГК на момент госпіталізації були нормальними. Із цих пацієнтів у 35% (n=7) при контрольному обстеженні виявляли рентгенологічні зміни [1, 2]. Це дослідження також показало, що пік радіологічних маніфестацій на рентгенограмі ОГК припадає на 10-12-й день після появи симптомів [1]. На підставі цих даних Товариством Флейшнера з торакальної радіології була зроблена міжнародна узгоджена заява, згідно з якою рентгенографія ОГК може бути нечутливою в разі легкого перебігу COVID-19, швидше за все, або в ранній фазі захворювання [3].

У Китаї з 1099 хворих із лабораторно підтвердженим COVID-19 під час госпіталізації 274 особам була проведена рентгенографія ОГК, з них у 162 пацієнтів (59,1%) були виявлені зміни, найчастіше – «двосторонні плямисті затінення» (n=100; 36,5%). Із 1099 пацієнтів 975 пройшли комп'ютерну томографію (КТ), але не ясно, скільки рентгенограм ОГК дали хибнонегативні результати при COVID-19-асоційованій пневмонії.

За даними систематичного огляду серії випадків і звітів за участю 919 пацієнтів у Китаї і Кореї передбачають, що, хоча рентгенографія ОГК має невелику діагностичну цінність на ранніх стадіях, у проміжних і більш пізніх періодах, можуть виявлятися ознаки, що вказують на COVID-19 [3]. Однак з огляду не ясно, яким чином було зроблено висновки щодо інтерпретації рентгенограм ОГК.

У серії випадків за участю 799 пацієнтів з Ухані (Китай) із підтвердженим COVID-19 розглядали підгрупу померлих (n=113) або виписаних (n=161). Повідомлялося, що під час госпіталізації всі пацієнти мали відхилення на рентгенограмі ОГК [4].

Рентгенограми ОГК в деяких пацієнтів із клінічно діагностованою COVID-19-асоційованою пневмонією можуть бути нормальними. В інших хворих завдяки КТ ОГК, проведеній у той самий період, COVID-19-асоційована пневмонія достовірно маніфестувалась. Таким чином, було зроблено висновки, що рентгенограми можуть бути хибнонегативними [5, 6]. В описаній вище ретроспективній серії випадків у Гонконгу 4 пацієнти взагалі не мали відхилень від норми на рентгенограмі. Однак в одного з них (25%) було виявлено «матове скло» на КТ ОГК, проведеній протягом 48 год після рентгенографії ОГК [1].

Серія випадків 9 пацієнтів із Кореї з підтвердженою COVID-19-асоційованою пневмонією показала, що в 3 осіб були виявлені порушення на вихідних рентгенограмах, але у 8 хворих зміни виявляли лише на вихідній КТ ОГК, що дає змогу припустити, що 5 із 8 вихідних рентгенограм (63%)

були хибнонегативними [5]. У серії випадків із Китаю повідомляється, що у групі з 5 пацієнтів у 2 осіб (40%) рентгенограми ОГК були нормальні, але КТ, зроблена того ж дня, підтвердила COVID-19-асоційовану пневмонію [6].

Як відомо, рентгенограми ОГК, виконані за допомогою переносного апарату лежачим хворим, дають зображення гіршої якості порівняно з рентгенограмою ОГК, проведеною у вертикальному положенні, тому їх важче інтерпретувати. У цих випадках обмеженнями рентгенографічного дослідження ОГК є зниження інспіраторного зусилля внаслідок положення пацієнта (потенційно посилюється його хворобою), що призводить до неоптимальних умов візуалізації, тому зміни в легенях можуть бути вираженішими, локалізована інфекція може бути пропущена; серце може здаватися збільшеним.

Коли і чому потрібна рентгенографія ОГК при COVID-19?

Британське товариство торакальної візуалізації (The British Society of Thoracic Imaging; BSTI) усім тяжкохворим пацієнтам ($SpO_2 < 94\%$) [7] пропонує спочатку робити рентгенограму ОГК, а тим, хто не відповідає цим критеріям, має бути призначена рентгенограма ОГК у разі клінічної необхідності [8].

Випадкові радіологічні знахідки, виявлені при рентгенографії або КТ ОГК у тій чи іншій фазі захворювання, мають бути розглянуті в контексті клінічної підозри на COVID-19. Зміни на КТ ОГК, характерні для COVID-19, мають бути оцінені радіологом за ступенем вираженості, який може бути легким, помірним або тяжким (див. табл.).

У рекомендаціях Товариства Флейшнера з торакальної радіології рекомендується проводити рентгенографію ОГК і тестування на COVID-19 (залежно від локальної доступності) тоді, коли в стаціонарних хворих є виражені респіраторні симптоми, а саме гіпоксемія і помірна/тяжка задишка, причому діагностика залишається непорушною [2, 9]. Що вища кваліфікація лікаря, то кориснішою буде архівна рентгенограма ОГК, оскільки порівняння знімків допомагає покращити оцінку, хоча не виключається можливість призначення терапевтичних рекомендацій на основі лише поточної інформації про стан хворого.

Також необхідно задокументувати супутні захворювання та історію куріння, оскільки це може допомогти рентгенологам враховувати інші нозології. Більше того, не слід забувати, що симптом «матового скла», ущільнення та лінійні тіні можуть бути зумовлені іншими атипичними пневмоніями, ранньою стадією позалікарняної пневмонії, легеневою аспірацією; набряком і раком легень; легеневою еозинофілією (синдром Леффлера); системними васкулітами, такими як гранулематоз

Таблиця. Радіологічний ступінь тяжкості COVID-19-асоційованої пневмонії залежно від кількості і діаметра «матового скла»

| Ступінь тяжкості | Патерни КТ | Поширеність змін |
|------------------|---|--|
| Легкий | «Матове скло» без інших ознак | До 3 локальних патологічних ділянок. Максимальний діаметр до 3 см |
| Помірний | «Матове скло» без інших ознак | Більш ніж 3 вогнища чи ділянки ущільнення за типом «матового скла». Діаметр більш ніж 3 см |
| Середній/тяжкий | «Матове скло» з поодинокими ділянками консолідації | Інфільтративні зміни охоплюють 25-50% паренхіми легень |
| Тяжкий | «Матове скло» з множинними ділянками консолідації, ретикулярними змінами і порушенням архітекtonіки легеневої паренхіми | Дифузні зміни. Полісегментарне ураження різної поширеності (>50%) |

із поліангітом (хвороба Вегенера); легеневою кровотечею.

Проте сьогодні в Великій Британії в установах первинної медико-санітарної допомоги не рекомендують проводити візуалізаційні дослідження ОГК у разі підозри на COVID-19. Можливо, це пов'язано з тим, що захворювання оцінюють як легке.

У нашому центрі, відповідно до рекомендацій ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» і Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence; NICE) [10, 11], усім пацієнтам із підозрою на COVID-19 і вираженими респіраторними симптомами під час первинної оцінки проводять рентгенографію ОГК. Більше того, місцева тактика передбачає госпіталізацію за будь-якої комбінації таких симптомів: лихоманка $>37,8^\circ\text{C}$, задишка, особливо в спокої, безперервний кашель, аускультативні хрипи, частота дихання >20 за 1 хв, пульс >100 уд./хв, різке погіршення самопочуття, кровохаркання, ціаноз і $SpO_2 < 94\%$.

Чому уражається паренхіма легень і яка характерна локалізація ураження?

Кількісний метааналіз, що охопив 2847 пацієнтів із Китаю та Австралії, і багатонаціональний описовий аналіз 39 статей про клінічні випадки, що узагальнюють дані 127 хворих, показали, що, за даними рентгенограм ОГК, COVID-19-асоційовані пневмонії переважно є двобічними (72,9% випадків, 95% довірчий інтервал (ДІ) 58,6-87,1) і супроводжуються симптомом «матового скла» в 68,5% випадків (95% ДІ 51,8-85,2; рис. 5). Однак ці дані узагальнені, тому неможливо встановити зв'язок між рентгенологічними характеристиками і тривалістю чи тяжкістю захворювання.

Ретроспективна серія випадків 64 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 у Гонконгу, показала, що зміни на рентгенограмі ОГК часто бувають периферичними (41%) або зачіпають нижні поля (50%), співвідношення 1:1. Ці результати підтверджуються графічним оглядом із США, що описує загальні прояви та патерни патології легень, що їх виявляють при флюорографії ОГК у пацієнтів із COVID-19, однак у ньому не описується дизайн дослідження, географія проживання і кількість включених пацієнтів. Цей графічний огляд також передбачає, що асоційовані з COVID-19 грубі лінійні затінення на рентгенограмі ОГК зазвичай спостерігають на периферії легеневого поля (субплеврально; рис. 5).

Типові прояви на КТ ОГК у пацієнтів із COVID-19 характеризуються помутніннями (ущільненнями) у вигляді «матового скла», особливо на периферії та в нижніх частках, хоча не виключається ураження верхніх часток. Також можуть виявлятися двобічні множинні часткові і субсегментарні ділянки консолідації, особливо в пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії. Неодноразово зазначалося, що кількість

Продовження на стор. 12.

Радіологічні характеристики дифузного альвеолярного ураження (пневмонії), зумовленого COVID-19

Продовження. Початок на стор. 10

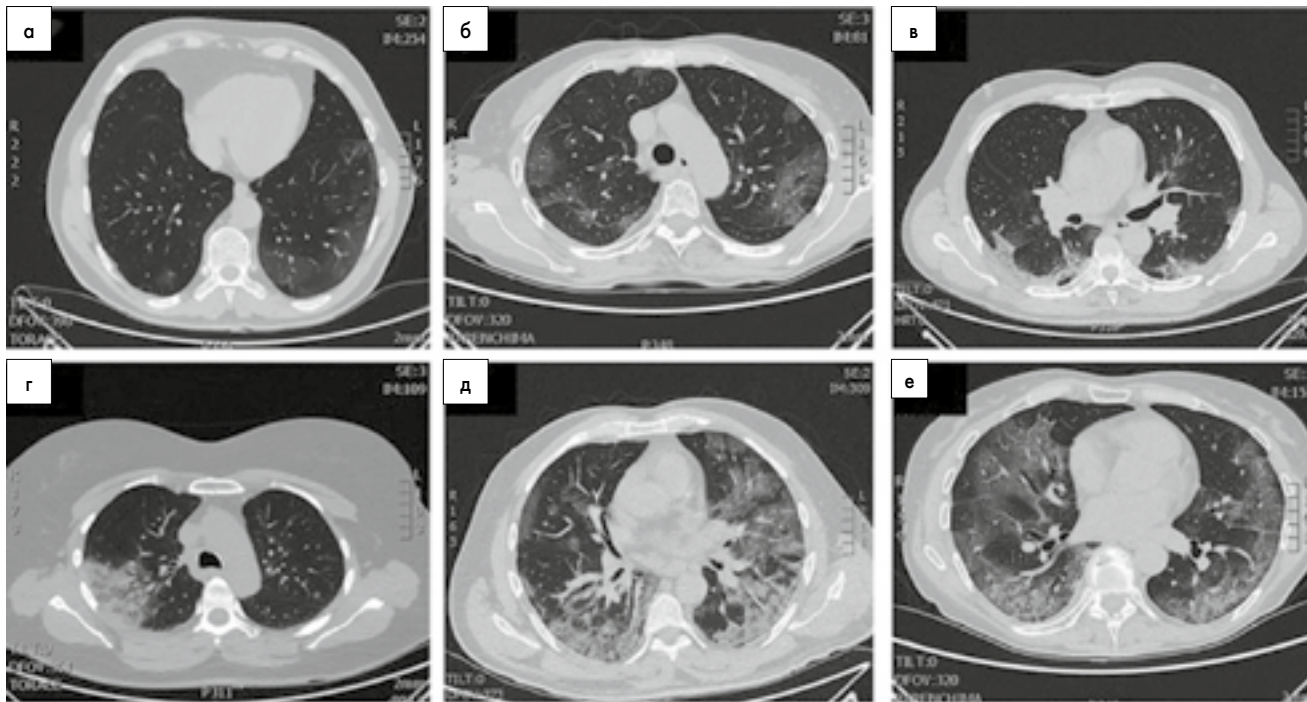


Рис. 5. Типові патерни COVID-19 на КТ ОГК.

Тіні у вигляді «матового скла» (рання стадія) внаслідок зниження прозорості або ущільнення легеневої тканини. Вузлики, «матове скло» і субплевральні вогнищеві ущільнення. Мультифокальне ущільнення. Мультифокальне ущільнення із сотами (термінальна стадія), що можна розцінити як пневмонію (фіброз), яка організується

уражених сегментів легень корелює з тяжкістю захворювання, тобто з обширністю ураження. Із прогресуванням захворювання ці помутніння мають тенденцію до злиття і потовщення. Нетиповими проявами на КТ ОГК були плевральний випіт (≈5%), утворення ділянок деструкції, а також лімфаденопатія. У такому разі слід припускати можливість альтернативних діагнозів.

В одному дослідженні оцінювали період від появи симптомів до проведення першої КТ ОГК: автори виявили, що в 56% пацієнтів, в яких симптоми з'явилися

протягом 2 днів до дослідження, КТ-зображення були в межах норми [12]. Чутливість КТ, мабуть, висока в пацієнтів із позитивною ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР; 86-97% за даними різних тематичних досліджень) і нижча в пацієнтів лише з конституційними, а не респіраторними симптомами (≈50%) [13].

Отже, поняття COVID-19-асоційованої пневмонії ще перебуває на стадії розвитку, оскільки інтерстиційне ураження паренхіми легень РНК SARS-CoV-2 не є атиповою чи позалікарняною пневмонією. Як відомо, у разі бактеріальної пневмонії відбувається ексудація фібрину в альвеоли з наступною інфільтрацією зернистими лейкоцитами, тобто гранулоцитами, тоді як при коронавірусній інфекції виникає інтерстиційний пневмоніт із постійною наявністю в альвеолах мас фібрину, часто з мікротромбозом (рис. 6).

У роботі L. Nagai та співавт. проводиться аналітичне порівняння змін при грипі і COVID-19 [14]. Зазначається, що за певної конгруентності відповіді на вірус у вигляді гострої інтерстиційної пневмонії кількість тромбозів при COVID-19 достовірно вища. З іншого боку, гістопатологія COVID-19 виявляє паралелі з раніше описаними і спорідненими вірусними захворюваннями SARS і MERS.

Типові візуалізаційні ознаки

У різних джерелах повідомляється про велику кількість досліджень за даними КТ ОГК при COVID-19. Однак усі дослідження показують, що основною КТ-ознакою COVID-19-асоційованої пневмонії є затінення у вигляді «матового скла», як правило, двобічні, з розташуванням по периферії (субплевально) і в нижніх частках (рис. 7). На етапі «матового скла» процес ураження паренхіми легень розглядається як інтерстиційний пневмоніт.

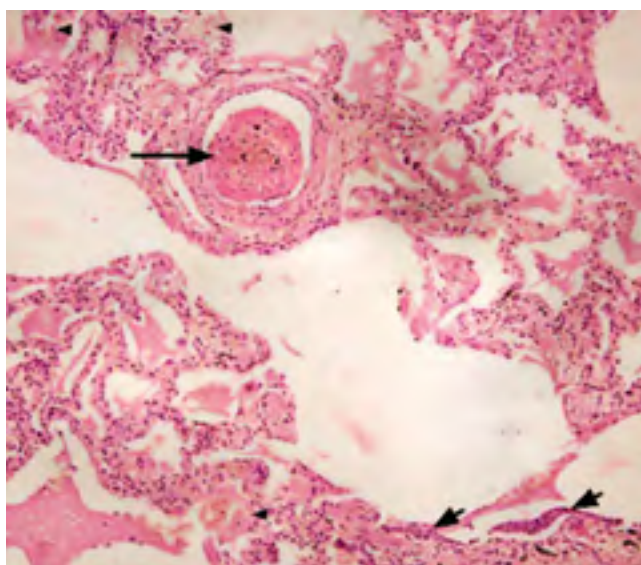


Рис. 6. Пневмонія, асоційована з COVID-19, рання стадія.

Чоловік, 69 років, смерть на 7-му добу з моменту госпіталізації. У просвіті дрібної гілки легеневої артерії фібриновий тромб (довга стрілка). У просвітах альвеол макрофаги, змінені альвеолоцити II типу у вигляді окремих клітин і пластів (короткі стрілки). У деяких альвеолах крововиливи, склад еритроцитів і маси фібрину, що вистилають внутрішню поверхню альвеол (малі стрілки). Інтраальвеолярний набряк. ×100. Забарвлення гематоксиліном-еозином

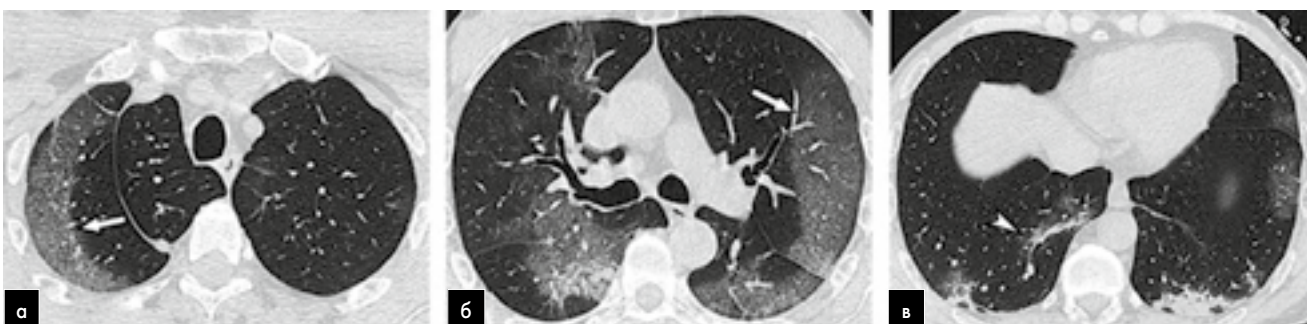


Рис. 7. КТ ОГК пацієнта 53 років. «Матове скло» визначається по периферії у верхніх частках обох легень (а, б; показано стрілками), пов'язані з лінійними консолидаціями в нижніх частках (в; показано наконечником стрілки)

У багатьох пацієнтів із COVID-19 виявляють ураження кількох часток, особливо нижніх [15]. Ці «матові стекла» можуть чергуватися з ділянками фокальної консолидації (рис. 8) і/або бути зв'язані з внутрішньолобулярними ретикуляціями, що призводить до утворення хаотичного рисунка, що в рентгенологів має назву «бруківки» (рис. 9).

Лінійні (ретикулярні) ущільнення та інші ознаки, що вказують на організацію пневмонії (фіброз), такі як «зворотний ореол» (тобто ділянки «матового скла», оточені периферичними ущільненнями), дуже часто спостерігають у пацієнтів через кілька днів після початку захворювання (рис. 9).

У дослідженні S. Salehi et al. частота різних аномалій на КТ ОГК була такою: «матове скло» спостерігали у 88% пацієнтів, консолидацію – 31,8%, двобічне ураження – 87,5%, периферичне розташування – 76% хворих [16, 17].

COVID-19-асоційована пневмонія може мати різний ступінь тяжкості: від легкого, при якому уражається менш ніж 10% паренхіми легень, до тяжкого, з появою на КТ ОГК «білої легені» (рис. 10).

М. Yuan та співавт. оцінили результати візуалізації, пов'язані з летальністю, і повідомили, що частота консолидації, а також середній бал за КТ ОГК були вищими у групі пацієнтів, які померли в лікарні, порівняно з пацієнтами, які були виписані [18], що, власне, і підтверджує прогноз тяжкості. Оцінку КТ у цьому дослідженні проводили таким чином: затухання оцінювали за 3-бальною шкалою, де 1 бал – нормальне затухання, 2 – «матове скло», 3 – консолидація. Потім ступінь ураження легень оцінювали для 6 ділянок легень – верхніх, середніх і нижніх із кожного боку – за 5-бальною шкалою, де 0 – немає ураження, 1 бал – уражено менш ніж 25% легень, 2 бали – 25-50%, 3 бали – 50-75% і 4 бали – більш як 75%. Максимальний бал за даними КТ ОГК становив 72. Порогове значення 24,5 за даними КТ давало змогу прогнозувати летальний кінець із чутливістю 85,6% і специфічністю 84,5%. Іншими прогностичними факторами летального кінця були літній вік і більша кількість супутніх захворювань. У серії досліджень, проведених Y. Liu та співавт., частота консолидації, лінійних помутнінь і «бруківки» у тяжких/критичних хворих була значно вищою, ніж у нетяжких [19]. Ця серія випадків 83 хворих також підтвердила, що тяжкі і критичні пацієнти були старшими за віком і мали більшу кількість супутніх захворювань.

Нині оптимальна радіологічна стратегія залишається невизначеною. Існує думка, що використання КТ в усіх пацієнтів є недоцільним з точки зору затрат часу, вартості і радіаційного опромінення, особливо тому, що терапевтичний підхід не суттєво залежить від результатів дослідження. Хоча з цієї точки зору не завжди можна погодитись. Тому, з одного боку, ми пропонуємо проводити КТ лише пацієнтам із невизначеною клінічною картиною, а також для диференційної діагностики, а з іншого – ми розуміємо, що в порівнянні з оглядовою рентгенограмою ОГК КТ ОГК завжди значно інформативніша щодо візуалізації «матового скла» з його різноманіттям, консолидації, а також оцінки обсягу ураження та виявлення інших можливих патернів.

В яких випадках можуть знадобитись інші радіологічні дослідження?

Якщо в пацієнта задишка, SpO₂ <94%, а рентгенограма ОГК є нормальною або не характерною для COVID-19, BSTI рекомендує проводити КТ ОГК [20].

За підозри тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) як імовірної причини респіраторної симптоматики,

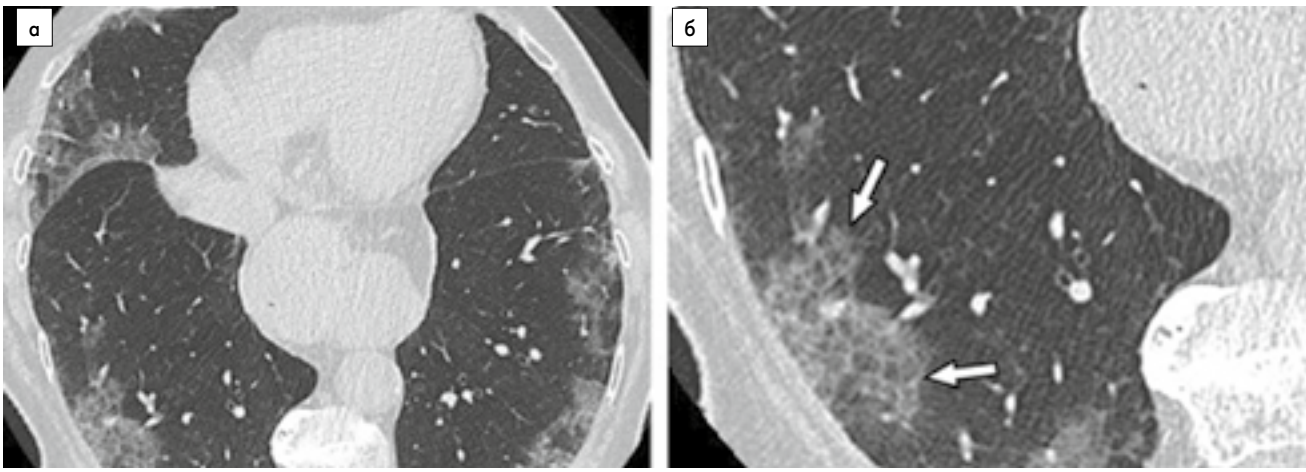


Рис. 8. КТ ОГК пацієнтки 82 років, інфільтративна доріжка, зумовлена COVID-19-асоційованою пневмонією:
а – КТ, проведена через 4 дні після появи симптомів (сухий кашель і біль у грудях), демонструє помірний ступінь захворювання (10-25%);
б – периферичні затемнення у вигляді «матового скла» з внутрішньолобулярними сітками (показано стрілками), що призводить до утворення картини у вигляді «бруківки» в обох нижніх частках

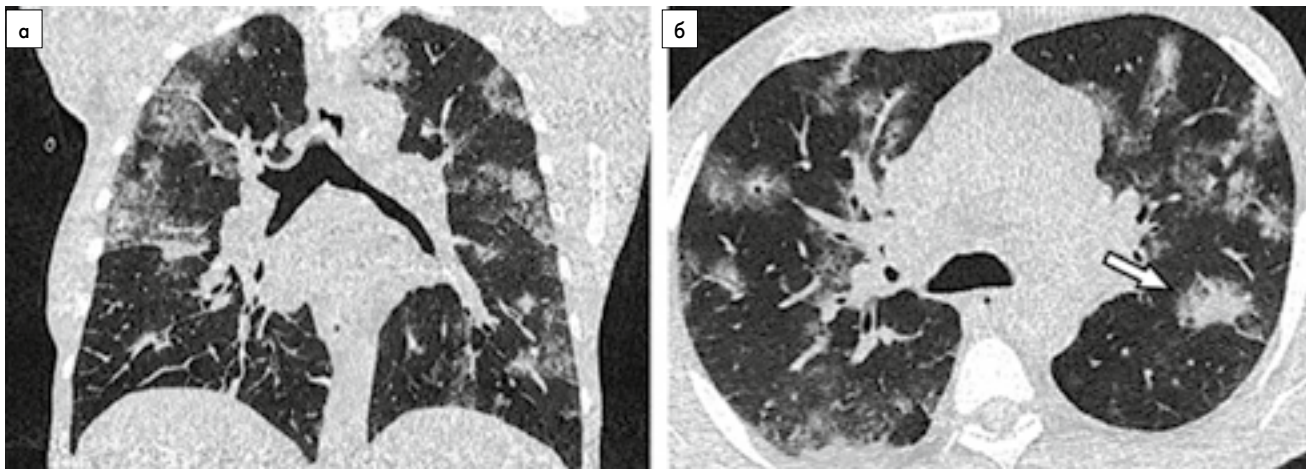


Рис. 9. КТ ОГК пацієнта 62 років із COVID-19-асоційованою пневмонією через 8 днів після появи симптомів.
Осьові (а) і коронарні (б) зображення демонструють симптом «матового скла» з обох боків, що поєднується з плямистими ділянками консолидації (показано стрілкою) у центральній і периферичній частинах легень

необхідне проведення КТ ОГК із внутрішньовенним контрастуванням, а також відповідних біохімічних тестів, оскільки в пацієнтів із COVID-19 існує висока ймовірність тромбоемболічних ускладнень. У серії випадків з Нідерландів у 184 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19-асоційованої пневмонії у 31% виникали тромботичні ускладнення (ТЕЛА, тромбоз глибоких вен, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, системна артеріальна емболія).

Яка тактика променевого обстеження при COVID-19 пропонується в різних країнах?

BSTI [31] вважає, що КТ ОГК не відіграє особливої ролі в діагностиці COVID-19, якщо пацієнт не тяжкий (оцінка NEWS >3) або якщо ПЛР недоступна. Американське товариство з торакальної радіології (STR) вважає, що звичайна скринінгова КТ для виявлення COVID-19-асоційованої пневмонії нині не рекомендується більшістю радіологічних товариств. Товариство Флейшнера з торакальної радіології також підтримує такий підхід [2]. Можливо, така точка зору обумовлена вартістю КТ ОГК, що регулюється страховими компаніями. Водночас більша інформативність КТ ОГК при будь-яких ураженнях ОГК не викликає ні в кого жодних сумнівів.

Пояснити стримувальну тактику щодо проведення КТ ОГК при COVID-19 у США і Великій Британії в ранній фазі захворювання (можливо,

з легким перебігом) можна тим, що там рекомендують залишатися вдома і звертатися до лікарні лише в разі прогресування симптоматики. І дійсно, на пізнішому етапі захворювання ймовірність маніфестації рентгенологічних змін паренхіми легень, зумовлених COVID-19-асоційованою пневмонією, імовірно, буде вищою [2]. Однак така рекомендація є небезпечною і пояснює пізнє звертання по медичну допомогу. Ми це бачимо в повсякденній практиці, коли і самі хворі, і сімейні лікарі «легкий» перебіг діагностують у тяжких хворих або тяжкість стану, що розвинувся, оцінюють із трагічним запізненням.

У Китаї КТ виявилася кращою за рентгенографію ОГК, де пацієнтів заохочували на ранньому етапі з'являтися в лікарню для діагностики, у рамках функції громадської охорони здоров'я, оскільки дані КТ на ранніх етапах COVID-19 із більшою ймовірністю будуть достовірними, ніж дані рентгенограми ОГК [2]. Інша річ, що є умови з обмеженими ресурсами, тоді рентгенографія ОГК може бути доступніша, ніж КТ. Проте добре відомо, що чутливість рентгенограми ОГК порівняно з КТ ОГК нижча приблизно на 59% [22].

Інші країни, у тому числі Італія і Іспанія, не повідомили про свій підхід до візуалізаційної діагностики при COVID-19, за винятком окремих серій випадків і звітів [23, 24].

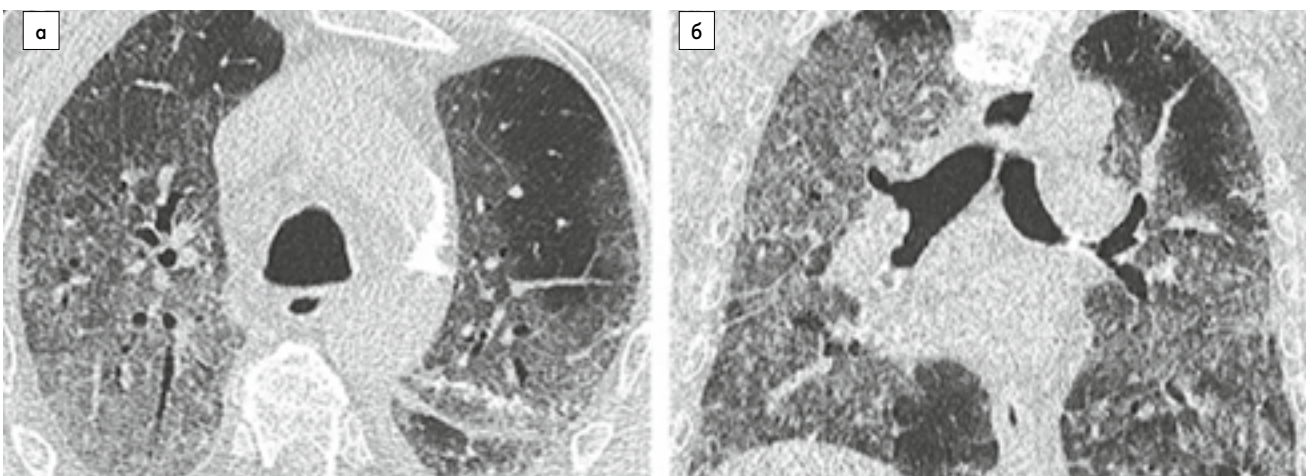


Рис. 10. КТ-зображення «білої легені» у 89-річного чоловіка з COVID-19-асоційованою пневмонією.
Осьові (а) і коронарні (б) КТ ОГК, виконані перед госпіталізацією до палати інтенсивної терапії, демонструють обширне помутніння у вигляді «матового скла» з ураженням понад 75% легеневої паренхіми

На нашу думку, об'єктивна клініко-променева діагностика COVID-19 має бути об'єктивізована в будь-якій фазі захворювання, що покращує діагностику, терапію і прогноз захворювання. У цьому плані КТ ОГК є пріоритетним методом обстеження. Підхід, що охоплює проведення КТ ОГК, дає можливість об'єктивізувати висновки окремих рентгенологів і запобігти гіпо- або гіпердіагностиці. Наприклад, як розуміти такий висновок за даними оглядової рентгенограми ОГК: пневмонія з інтерстиціальним компонентом або пневмонія за наявності клінічних доказів? Та й власне інтерстиціальні характеристики за даними рентгенограми ОГК часто є малодостовірними.

Література

1. Wong HYF, Lam HYS, Phong AN-T, et al. Frequency and distribution of chest x-ray findings in patients with COVID-19 coronavirus. *Radiology* 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201160. PMID: 32216717 CrossRefPubMed Google Scholar
2. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: an international consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296:172–80. DOI: 10.1148 / radiol.2020201365 PMID: 32255413 CrossRefPubMed Google Scholar
3. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaejad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215:87–93. DOI: 10.2214 / AJR.20.23034 PMID: 32174129 CrossRefPubMed Google Scholar
4. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 1132019 coronavirus disease patients who died: a retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091. doi: 10.1136 / bmj.m1091 PMID: 32217556 Abstract / Full text free Google Scholar
5. Yoon S, Lee KH, Kim JY, et al. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Chest X-Ray and Computed Tomography Findings: An Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol* 2020;21:494–500. DOI: 10.3348 / kjr.2020.0132 PMID: 32100485 CrossRefPubMed Google Scholar
6. Ng M-G, Lee EYP, Yang J, et al. Imaging Profile of COVID-19 Infection: Radiological Evidence and Literature Review. *Radiol Cardiothor Imag* 2020;2:e200034 DOI: 10.1148/ryct. 2020200034. CrossRef Google Scholar
7. Jones M. NEWSDIG: National Early Warning Indicators Development and Implementation Group. *Clin Med (London)* 2012;12:501–3. Google Scholar
8. British Society for Thoracic Imaging. https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/NHSE_BSTI_APPROVED_Radiology_on_CoVid19_v6_modified1-Read-Only.pdf 2020 Google Scholar
9. BMJ Best Practice. Epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/epidemiology>
10. National Institute of Health and Excellence. Coronavirus-COVID19. Scenario: suspected coronavirus infection. 2020. <https://cks.nice.org.uk/coronavirus-covid-19#!scenario>
11. Фещенко Ю. І., Голубовська О. А., Дзюблик О. Я., Гаврисюк В. К., Дзюблик Я. О., Ліска І. В. Особливості ураження легень при COVID-19. *Укр. пульмонологічний журнал*, 2021. № 1. С. 5–14. DOI: 10.31215/2306–4927–2021–29–1–5–14
12. Hare S, Jacob J, Johnston A, Robinson G. Covid-19: Is computer scanning ready to answer the diagnostic challenge? *BMJ Opinion* 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/03/12/covid-19-is-ct-scanning-ready-to-answer-a-diagnostic-call/>
13. Simpson S, Kay Foo, Abbara S, et al. A consensus statement from the Radiological Society of North America on reporting chest CT findings related to COVID-19. Approved by the Society for Thoracic Radiology, American College of Radiology and RSNA. *J Thorac Imaging* 2020;35:219–27. DOI: 10.1097/ RTI.0000000000000524 PMID: 32324653 CrossRefPubMed Google Scholar
14. Harii L, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza A Systematic Review *Chest*. 2021 Jan; 159(1): 73–84. Published online 2020 Oct 7. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.259 PMID: PMC7538870
15. Chen H, Zhou M, Dong H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507–13. DOI: 10.1016 / S0140–6736 (20) 30211–7 PMID: 32007143 CrossRefPubMed Google Scholar
16. Sana Salehi, Aidin Abedi, Sudheer Balakrishnan, Ali Gholamrezaejad. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients *AJR Am J Roentgenol* 2020 Jul;215(1):87–93. DOI: 10.2214/AJR.20.23034. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174129 DOI: 10.2214/AJR.20.23034
17. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Association between chest CT findings and clinical conditions of pneumonia caused by coronavirus disease (COVID-19): a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1072–7. DOI: 10.2214 / AJR.20.22976 PMID: 32125873 CrossRefPubMed Google Scholar
18. Zeng J-HY, Liu Y, Yuan J, et al. Clinical characteristics and description of cardiac injury in 419 COVID-19 cases in Shenzhen, China. *SSRN3556659* [Preprint] 2020. <https://ssrn.com/abstract=3556659>
19. British Thoracic Imaging Society. Updated BSTI COVID-19 version 2 manual for the reporting radiologist. 2020. <https://www.bsti.org.uk/standards-clinical-guidelines/clinical-guidelines/bsti-covid-19-guidance-for-the-reporting-radiologist/2020>
20. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Res* 2020. DOI:101016/j.thromres202004013. CrossRef Google Scholar
21. Ruger M. Visualization of coronavirus disease COVID-19. *Healthcare at Europe.Com*. 2020. <https://healthcare-in-europe.com/en/news/imaging-the-coronavirus-disease-covid-19.html>.
22. Koraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezaejad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the radiology department needs to know. *J Am Coll Radiol* 2020;17:447–51. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.02.008 PMID: 32092296 CrossRefPubMedGoogle Scholar
23. Albarello F, Pianura E, Di Stefano F, et al. COVID19NMI Study Group. 2019 novel coronavirus – severe respiratory distress syndrome in adults in two cases in Italy: an unusual radiological presentation. *Int J Infect Dis* 2020; 93:192–7. DOI: 10.1016 / j.ijid.2020.02.043 PMID: 32112966 CrossRefPubMedGoogle Scholar
24. Borghesi A, Maroldi R. The COVID-19 outbreak in Italy: An experimental chest x-ray evaluation system to quantify and monitor disease progression. *Radiol Med* 2020; 125:509–13. DOI: 10.1007 / s11547–020–01200–3 PMID: 32358689 CrossRefPubMedGoogle Scholar

Оцінка ефективності і безпеки біластину в дорослих пацієнтів з алергічним ринітом

Алергічний риніт (АР) – це IgE-опосередковане запалення слизової оболонки носа, що супроводжується виробленням імунних медіаторів, зокрема гістаміну, з яким і пов'язані всі симптоми АР [1]. Поширеність алергічних захворювань, у тому числі астми, риніту, анафілаксії або харчової та лікарської алергії, а також алергії на комах, зростає по всьому світу. На сьогодні на АР страждають понад 400 млн осіб, при цьому хвороба часто лишається недиагностованою, а пацієнти отримують недостатній обсяг лікування [2]. За статистичними даними, захворюваність на АР в західних країнах широко варіює і становить 1,4-39,7%, а, наприклад, в Індії коливається в межах 20-30% [3]. Дорослі частіше страждають на цілорічний АР (ЦАР), тоді як серед дітей частіше спостерігається сезонний АР (САР) [4].

Ключові слова: алергічний риніт, лікування, антигістамінні препарати, якість життя, ROLQ, NNTSS, NSS, біластин.

Введення

Клінічно АР характеризується чотирма ключовими симптомами, а саме передньою або задньою ринорреєю, чиханням, свербіжем у носі і закладеністю носа. Ці симптоми значно знижують якість життя (QoL), призводячи до порушень сну, розвитку втоми і депресії, погіршення когнітивних здібностей, зниження працездатності та продуктивності [9].

Чинниками розвитку АР є цвілі, пилок рослин, пилові кліщі й епідермальні алергени, які осідають на слизовій оболонці носа, спричинюючи сенсibilізацію організму і розвиток алергічної реакції в разі подальшого контакту [10].

АР – це гетерогенне захворювання, яке часто лишається недиагностованим, оскільки пацієнти не усвідомлюють серйозність впливу симптомів АР на якість життя і дієздатність через пролонгованість симптомів, які не розпізнаються на початковій стадії. Як наслідок, по медичну допомогу звертаються пізно або не звертаються зовсім [11, 12].

Лікування АР полягає в зменшенні або усуненні його симптомів і охоплює низку фармакологічних груп препаратів, у тому числі інтраназальні кортикостероїди (КС), пероральні й інтраназальні антигістамінні препарати (АГП), протинабрякові засоби, інтраназальні кромони, інтраназальні антихолінергічні засоби та антагоністи лейкотрієнових рецепторів [13].

Багато з перелічених препаратів мають певні недоліки. Так, найпоширенішими побічними ефектами (ПЕ) інтраназальних КС є подразнення горла, носова кровотеча, поколювання, дискомфорт, печіння і сухість у носі [14, 15]. Пероральні АГП I покоління можуть виявляти седативний ефект із розвитком втоми і порушенням психічного стану. Інтраназальні АГП спричиняють гіркий присмак, головний біль, подразнення слизової носа, носові кровотечі та садацію [16]. Інтраназальні протинабрякові засоби часто асоційовані з чиханням і сухістю в носі, тому не рекомендуються до прийому впродовж більш як 3-5 днів через ризик розвитку медикаментозного риніту або рецидивної закладеності носа [10, 17]. Пероральні АГП допомагають значно полегшити симптоми АР і підвищити якість життя, утім препарати II покоління мають кращий профіль безпеки, у тому числі й через відсутність седативних властивостей.

До загальноновживаних АГП II покоління належать: біластин, фексофенадин, цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин та ебастин [18].

Біластин – АГП II покоління з швидким початком дії (30 хв – 1 год) і стійкою тривалістю дії (~26 год) [19-24]. Препарат застосовують перорально один раз на добу. Він швидко всмоктується після прийому всередину, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через 1,0-1,5 год [15, 18, 25].

З огляду на те що біластин не метаболізується в печінці, будь-які лікарські взаємодії відсутні. Препарат не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, а отже, не чинить седативну дію. Важливою перевагою біластину є те, що він має

сприятливий профіль переносимості без седативного ефекту і впливу на психомоторну діяльність, а також навички водіння [26]. На відміну від цетиризину біластин не посилює дію алкоголю на центральну нервову систему (ЦНС) [27]. До того ж препарат не сприяє збільшенню ваги та немає антихолінергічних проявів або ПЕ з боку серцево-судинної системи [28].

Біластин має найбільшу кількість позитивних характеристик серед препаратів своєї групи відповідно до критеріїв і рекомендацій щодо АГП від ЕААСІ (European Academy of Allergy & Clinical Immunology – Європейська академія алергії та клінічної імунології), GA²LEN (the Global Allergy and Asthma European Network – Глобальна європейська спілка алергії та астми), EDF (the European Dermatology Forum – Європейський дерматологічний форум) і WAO (World Allergy Organization – Всесвітня організація алергії) [29].

Рандомізоване дослідження, що оцінювало ефективність біластину в дозі 20 мг один раз на добу протягом 2 тиж у японських пацієнтів із ЦАР, показало, що препарат ефективний, добре переноситься і має швидкий початок дії [30]. Встановлено, що біластин перевершує плацебо, але порівняний з іншими пероральними АГП за здатністю зменшувати вираженість симптомів риніту, назальних симптомів і поліпшувати якість життя. Зазначено, що сонливість на тлі прийому біластину була значно меншою проти інших АГП [31].

У поточному дослідженні оцінювали ряд клінічних параметрів АР, вплив на якість життя і безпеку застосування біластину в дозі 20 мг один раз на добу у формі таблеток протягом 4 тиж у пацієнтів з АР. Також через 2 год після прийому препарату оцінювали його седативний ефект.

Методи

Дизайн дослідження

Проспективне непорівняльне дослідження серед дорослих пацієнтів з АР, було проведено у 3 медичних центрах Індії з березня 2021 по лютий 2022 року. У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів, які відповідали критеріям включення. Кожен із них для лікування АР отримуватиме біластин у дозі 20 мг, по 1 таблетці на добу, протягом 4 тижнів.

Критерії включення

Пацієнти чоловічої і жіночої статі віком 18-60 років із клінічним анамнезом і симптомами АР, які раніше не отримували лікування, принаймні за 2 тиж до початку дослідження.

Критеріями виключення були: поліпи носа, викривлення носової перегородки або інші значні структурні вади розвитку носових шляхів; зловживання алкоголем, наркотиками, куріння; неалергічний риніт; інтраназальні або офтальмологічні операції за 3 міс до дослідження; прийом H₁- або H₂- АГП за 3-7 днів до початку дослідження; гострий або хронічний синусит за місяць до початку дослідження; підвищена чутливість до біластину або інших АГП, імідазолу, лактози; застосування КС, лоратадину або

дезоратадину впродовж останніх 10 днів, антилейкотрієнових препаратів або кетотифену протягом останніх 2 тиж, макролідів, імідазолу або протинабрякових засобів протягом останніх 3 днів або алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) впродовж 2 років (крім стабільної підтримувальної дози один раз на місяць); прийом будь-яких препаратів, що діють на ЦНС (антидепресанти, седативні засоби, анксіолітики, снодійні, опіоїди або нейролептики).

Кінцеві точки дослідження

Первинною кінцевою точкою була зміна TSS (total symptom score, шкала загальних симптомів), обчислена як сума назальних симптомів NSS (nasal symptom score) і неназальних симптомів NNSS, non-nasal symptom score) від початкового рівня до 28-го дня дослідження. **Вторинними кінцевими точками були:**

- частота TEAEs (treatment-emergent adverse events; ПЕ, асоційованих із лікуванням);
- зміни в перебігу ринокон'юнктивіту (оцінка за опитувальником якості життя (RQLQ, Rhinconjunctivitis Quality of life Questionnaire) від вихідного рівня до 7-го і 28-го днів;
- зміна NSS і NNSS від вихідного рівня до 7-го дня;
- зміна показника SSS (Stanford Sleepiness Scale, стенфордська шкала сонливості) від вихідного рівня до 2-ї год після першої дози;
- зміни рівнів ферментів печінки, функції нирок і показників ехокардіограми від вихідного рівня до 28-го (27-го) дня.

Оцінка дослідження

Демографічні показники пацієнтів, дані анамнезу хвороби та загального медичного анамнезу, інформація щодо прийому ліків були задокументовані під час скрінінгу. TSS розраховували як суму балів за 4 назальні симптоми (NSS: ринорея, закладеність носа, свербіж і чихання) і 3 неназальні симптоми (NNSS: слезотеча, почервоніння і свербіж). Кожен симптом оцінювали на початковому етапі та під час ознайомчих візитів, при цьому 0 балів зараховували за відсутності симптомів, 1 бал – за наявності легких симптомів, які не порушують якість життя, 2 бали – за помірні, часті і дошкульні симптоми, 3 бали – за тяжкі, постійні симптоми, що заважають повсякденній діяльності або сну.

RQLQ складається з 28 питань у 7 розділах: обмеження активності; проблеми зі сном;

нові симптоми; очні симптоми; симптоми, не пов'язані з носом/очима; практичні проблеми та емоційна функція. Пацієнтів просили згадати, наскільки їх турбував ринокон'юнктивіт протягом попереднього тижня, і відповісти на кожне питання за 7-бальною шкалою (від 0 – зовсім не страждає до 6 – серйозно страждає). SSS дає можливість респондентам вказати рівень сонливості за шкалою від 1 до 7 [32].

Протягом усього періоду дослідження реєстрували всі ПЕ і вели спостереження до їх розрішення. ПЕ визначали як будь-яку несподівану або несприятливу медичну подію, у тому числі будь-які ознаки, що виходять за звичні рамки (наприклад, зміни лабораторних даних або даних фізикального огляду), симптом або захворювання, тимчасово пов'язані з участю пацієнтів у дослідженні, незалежно від того, чи вважаються вони пов'язаними з участю в дослідженні, у тому числі супутні захворювання / травми і загострення раніше існуючих станів. Загальне та біохімічне дослідження крові на печінкові ферменти і функцію нирок, а також аналіз сечі виконували як до, так і після досліджуваного лікування.

Статистичний аналіз

Вибірка пацієнтів, яким було призначено лікування (ІТТ, intent-to-treat), охоплювала учасників, що отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування і пройшли принаймні одну оцінку після початкового дослідження. До вибірки, що виконала вимоги протоколу (РР, per protocol), увійшли пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування і в яких не було будь-яких серйозних відхилень від протоколу. Вибірка для оцінки безпеки охоплювала пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування. Усі якісні змінні були підсумовані у вигляді частоти і відсотків. Усі неперервні змінні були підсумовані як *p*, середнє значення і стандартне відхилення (SD, standard deviation).

Зміни показників TSS, NSS, NNSS і RQLQ від вихідного рівня до 7-го або 28-го дня оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу повторних вимірювань (ANOVA, ANalysis Of VAriance). Точкова оцінка змін була представлена разом із 95% довірчим інтервалом. Значення *p* базувалися на змішаній моделі для повторних вимірювань (MMRM, mixed model for repeated measures). Парний T-тест використовували для аналізу зміни SSS до прийому препарату і через 2 год після першої дози.

Результати дослідження Демографічні дані пацієнтів і початкові показники

Усі 90 обстежених пацієнтів відповідали критеріям включення, були зараховані до дослідження і зараховані до вибірки ІТТ. З них 84 пацієнти завершили дослідження. З 90 зареєстрованих пацієнтів 7 мали серйозні відхилення від протоколу і були виключені

Таблиця. SSS за категоріями і візитами

| SSS | ІТТ-популяція (n=90)(%) | | РР-популяція (n=83)(%) | |
|-----|-------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | До прийому | Через 2 год після прийому | До прийому | Через 2 год після прийому |
| 1 | 50 (55,6) | 50 (55,6) | 43 (51,8) | 43 (51,8) |
| 5 | 14 (15,6) | 5 (5,6) | 14 (16,9) | 5 (6,02) |
| 6 | 20 (22,2) | 22 (24,4) | 20 (24,1) | 22 (26,51) |
| 7 | 6 (6,7) | 13 (14,4) | 6 (7,23) | 13 (15,66) |

Примітки. ІТТ – сукупність усіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування; РР – за протоколом; SSS – Стенфордська шкала сонливості.

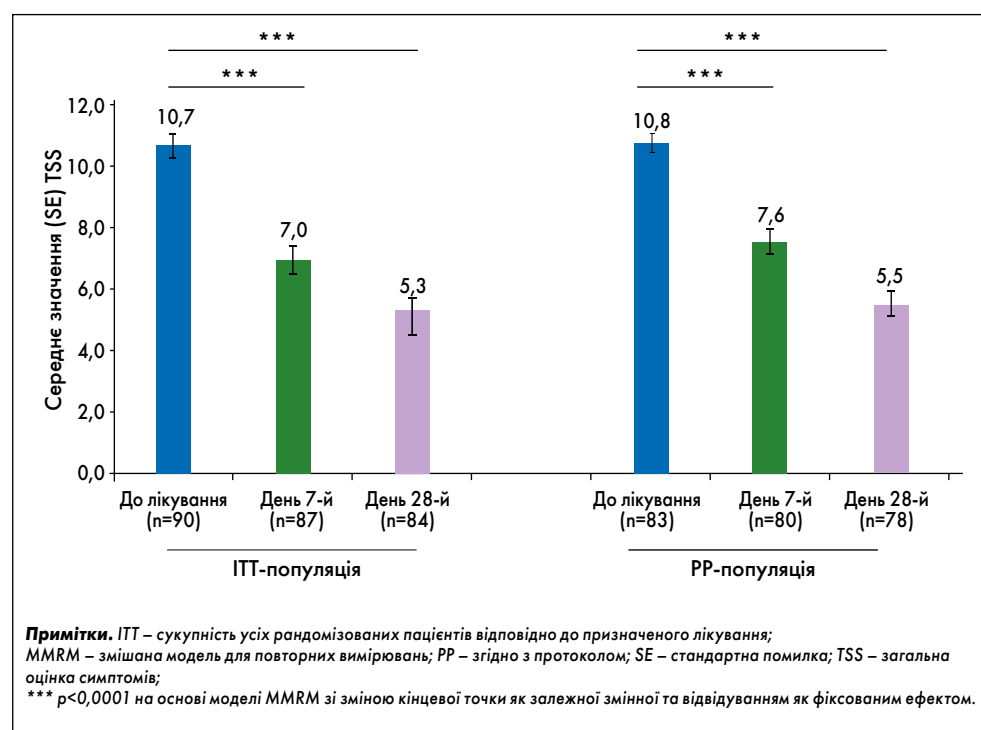


Рис. 1. Динаміка оцінки за TSS при AP від початку дослідження до 28-го дня

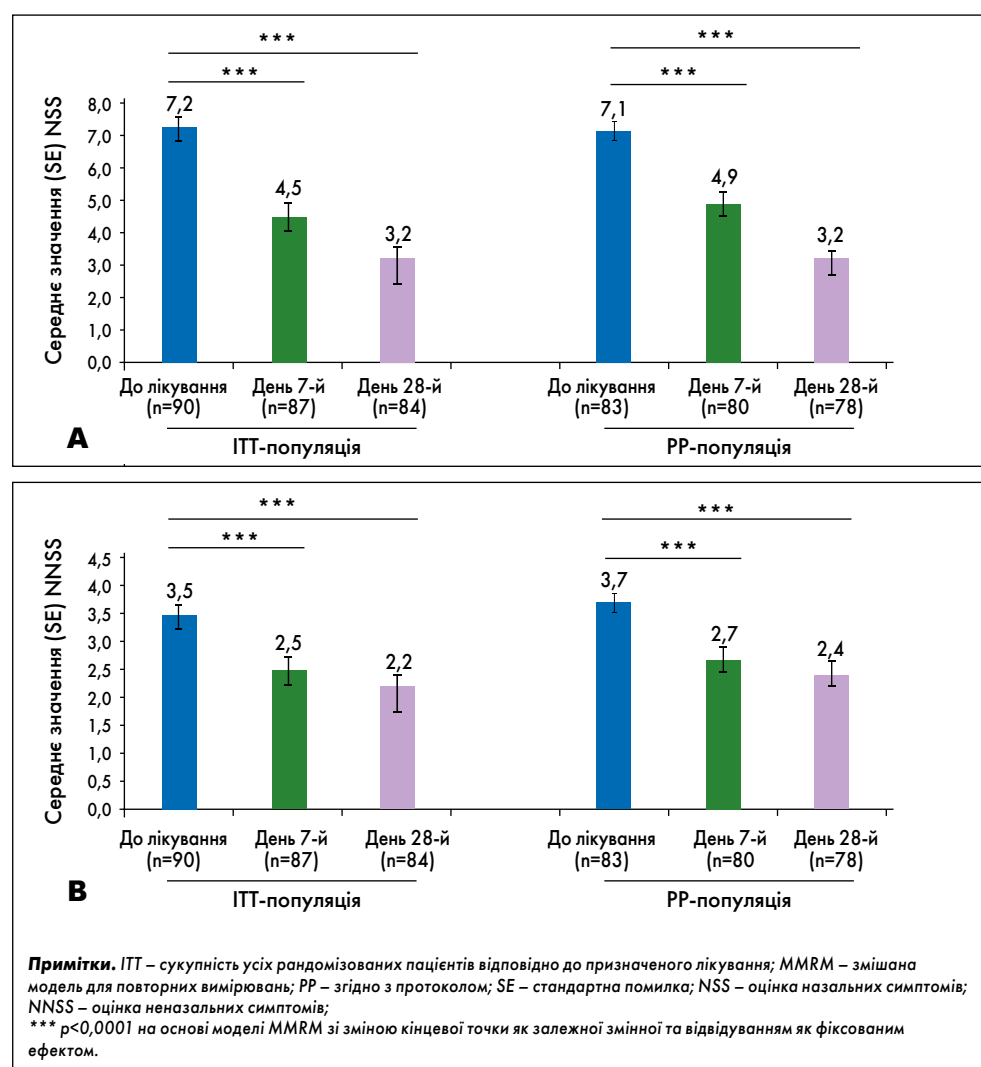


Рис. 2. Динаміка показників NSS і NNSS при AP від початку лікування до 28-го дня

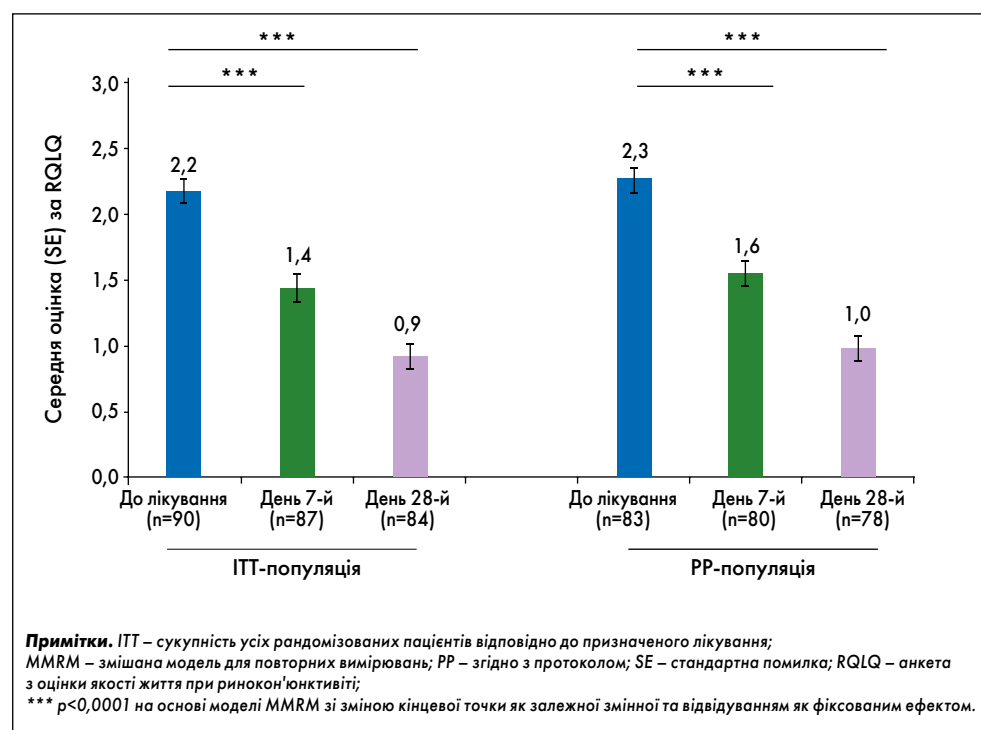


Рис. 3. Динаміка даних оцінки за RQLQ від початку лікування до 28-го дня

з вибірки PP. Середній вік (SD) пацієнтів становив 34,07 (10,06) року і 34,02 (10,31) року у вибірках ITT і PP відповідно.

Ефективність біластину через 4 тижні лікування

Динаміка TSS. Середні значення (SD) TSS у популяції ITT знизилася з 10,7 (2,66) на початку дослідження до 7 (3,88) на 7-й день і до 5,3 (4) на 28-й день. Таким чином, середня зміна TSS від початкового рівня становила -3,7 (4,16) і -5,4 (5,83) на 7-й і 28-й дні відповідно. Під час обох візитів спостерігали статистично значуще зниження середньої оцінки TSS порівняно з вихідними даними (p<0,0001; рис. 1).

Середні значення (SD) TSS у популяції PP знизилася з 10,8 (2,61) на початку дослідження до 7,6 (3,48) на 7-й день і до 5,5 (4,01) на 28-й день. Таким чином, середня зміна TSS від початкового рівня становила -3,3 (4,00) і -5,4 (5,94) на 7-й та 28-й дні відповідно.

Статистично значуще зниження середньої оцінки TSS порівняно з початковим рівнем (p<0,0001) спостерігали під час обох відвідувань.

Динаміка NSS і NNSS. Середня оцінка (SD) за NSS у вибірці ITT знизилася з 7,2 (2,67) на початку дослідження до 4,5 (2,82) на 7-й день і до 3,2 (2,01) на 28-й день. Таким чином, середня зміна показника NSS від початкового рівня становила -2,7 (3,72) і -4,1 (4,36) на 7-й і 28-й дні відповідно. Під час обох візитів спостерігали статистично значуще зниження оцінки NSS порівняно з вихідними даними (p<0,0001; рис. 2A).

Середні значення (SD) NNSS у вибірці ITT знизилася з 3,5 (1,60) на початковому рівні до 2,5 (1,85) на 7-й день, а потім незначно, до 2,2 (2,22), на 28-й день. Таким чином, середня зміна показника NNSS від початкового рівня становила -0,99 (1,33) і -1,3 (1,91) на 7-й і 28-й дні відповідно. Під час обох візитів спостерігали статистично значуще зниження оцінки за NSS порівняно з початковим рівнем (p<0,0001; рис. 2B).

У групі PP середній показник (SD) NSS значно знизився (p<0,0001) з 7,1 (2,74) на початковому рівні до 4,9 (2,64) на 7-й день і до 3,2 (1,93) на 28-й день. Таким чином, середня зміна NNSS в порівнянні з вихідним рівнем становила -2,3 (3,56) і -4,0 (4,42) на 7-й і 28-й дні відповідно. Під час обох візитів спостерігали статистично значуще зниження оцінки за NSS порівняно з початковим рівнем лінею (рис. 2A).

Аналогічним чином, середня оцінка (SD) за NNSS 3,7 (1,45) на початковому рівні також значно (p<0,0001) знизилася до 2,7 (1,77) на 7-й день і до 2,4 (2,22) на 28-й день, при цьому середні значення змінилися на -0,98 (1,33) і -1,4 (1,97) на 7-й і 28-й дні відповідно (рис. 2B).

Вплив біластину на якість життя

Середній бал за RQLQ (SD) групі ITT становив 2,17 (0,89) на початковому рівні і значно (p<0,0001) знизився: до 1,44 (1,01) на 7-й день і до 0,92 (0,88) на 28-й день.

Аналогічна зміна спостерігалася в групі PP, де середня базова оцінка (SD) за RQLQ становила 2,27 (0,86) і значно (p<0,0001) знизилася: до 1,56 (0,95) на 7-й день і до 0,98 (0,89) на 28-й день (рис. 3).

Седативний ефект біластину

У групі ITT у 55,6% пацієнтів оцінка за SSS становила 1 (активний, пильний і не спить) на початку дослідження і залишалася такою через 2 год після введення 1-ї дози. У решти 44,4% пацієнтів вихідний бал за SSS становив ≥ 5 і залишився на такому рівні через 2 год після введення 1-ї дози (табл.). Більш того, медіана оцінки (діапазон) за SSS становила 1,0 (1,0-7,0) до і через 2 год після прийому препарату, що вказує на відсутність седативного ефекту і надалі. Подібні тенденції спостерігали і в групі PP.

Безпека біластину

Під час дослідження не було зареєстровано жодного ПЕ. Незначні зміни, що їх

спостерігали при дослідженні печінкових ферментів та функції нирок, клінічно значущими визнані не були.

Обговорення

У цьому відкритому багатоцентровому дослідженні за участю пацієнтів з AP було продемонстровано значне зменшення вираженості симптомів AP на тлі застосування біластину в дозі 20 мг протягом 28 днів.

Статистично значуще зниження показників порівняно з базовим рівнем спостерігали за TSS (p<0,0001; первинна кінцева точка), NSS і NNSS через 7 і 28 днів після прийому препарату один раз на добу. Якість життя за RQLQ також значно покращилася, про що свідчить зниження оцінки за RQLQ після закінчення лікування (p<0,0001).

Результати поточного дослідження корелюють з даними ряду інших щодо ефективності і безпеки застосування біластину.

Систематичний огляд ефективності і безпеки перорального біластину в дозі 20 мг один раз на добу в дорослих і підлітків підтвердив його ефективність щодо усунення назальних і очних симптомів у пацієнтів з AP [27].

Дані 5 досліджень за участю 3329 пацієнтів показали, що ефективність біластину є порівняною з іншими АГП щодо TSS, NSS, NNS, оцінки дискомфорту при AP та якості життя і перевищує плацебо [27].

У поточному дослідженні не спостерігали суттєвих проблем із безпекою. Не повідомлялося про будь-які ПЕ або аномальні зміни лабораторних даних. Ці результати узгоджуються з попереднім дослідженням, яке підтверджує, що біластин безпечний і добре переноситься навіть після року безперервного лікування, і рекомендований як один з переважних для призначення препаратів в лікуванні AP [24, 30]. У порівнянні з АГП I покоління, які були пов'язані зі значними ПЕ, передусім із седативним ефектом, біластин показав свої переваги і дав можливість уникнути небажаних ПЕ [31].

SSS використовували для оцінки психодинамічних ефектів 20 мг біластину через 2 год після застосування першої дози [28]. У метааналізі, проведеному Рандхавою та співавт., ефективність біластину була порівнянна з такою цетиризину, але було виявлено, що біластин виявляє значно менший седативний ефект [27].

В одиночному сліпому паралельному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, де учасники отримували разові дози 10, 20 і 50 мг (у 1-й частині) і добові дози 20 і 50 мг протягом 14 днів (у 2-й частині), була проведена оцінка за SSS на початку і через 2 і 24 год після застосування препарату в 1-й частині і на початку, через 2 і 24 год у 1-й, 8-й і на 14-й день у 2-й частині. Істотних відмінностей між біластином і плацебо виявлено не було, що вказує на відсутність у біластину седативного ефекту в разі тривалого застосування [18].

Перевагою цього дослідження стала оцінка впливу біластину в режимі реального часу на комплексні симптоми AP і на якість життя, у тому числі відсутність седативного ефекту в пацієнтів.

Висновки

У представленому багатоцентровому дослідженні в режимі реального часу було виявлено, що застосування біластину один раз на добу в дозі 20 мг протягом 28 днів значно полегшує симптоми AP відповідно до оцінок за TSS, NSS і NNSS, підвищує якість життя і забезпечує хороший профіль безпеки в пацієнтів з AP.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Bhargava S., Padmanabhan K., Ramappa C. Evaluation of efficacy and safety of bilastine 20 mg tablets in adult patients with allergic rhinitis. Int J Res Med Sci. 2022. Dec;10(12):2769-2775. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20223077>

Підготувала Ірина Чумак.

Повну версію дивіться: www.msjonline.org

Глобальна стратегія з лікування і профілактики бронхіальної астми

Стисле резюме змін GINA-2022



За підрахунками на бронхіальну астму (БА) страждає приблизно 300 млн людей в усьому світі. Це серйозна глобальна проблема охорони здоров'я, що є актуальною для всіх вікових груп. Поширеність БА в багатьох країнах, що розвиваються, зростає. Збільшуються також витрати на лікування, що загалом становить значний тягар для пацієнтів і громади. Отже, незважаючи на значний прогрес у лікуванні астми, вона являє собою значну проблему для системи охорони здоров'я і суспільства через втрату дієздатності, а також тяжкі випробування для родин пацієнтів, особливо коли це стосується педіатричної астми. До того ж БА лишається причиною великої кількості смертей в усьому світі, у тому числі серед молоді. Майже 96% смертей від астми припадає на країни з низьким і середнім доходом.

Ключові слова: GINA, бронхіальна астма, загострення астми, контролювальна терапія, інгаляційні кортикостероїди, формотерол, фіксована комбінація ІКС-БАТД.

БА – це гетерогенне захворювання, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Діагностується за наявності в анамнезі респіраторних симптомів, таких як свистячі хрипи, задишка, стиснення в грудях і кашель, які змінюються з часом та за інтенсивністю, а також нестійкого обмеження повітряного потоку на видиху. Обмеження повітряного потоку згодом може стати персистувальним. БА зазвичай асоційована з гіперреактивністю і запаленням дихальних шляхів, однак для встановлення діагнозу цих характеристик недостатньо або їх наявність не є обов'язковою.

Є розпізнавальні кластери відповідно до демографічних, клінічних і/або патофізіологічних характеристик захворювання, що їх називають «фенотипи астми», однак вони незначно корелюють зі специфічним патологічним процесом або відповіддю на лікування.

Рекомендації щодо БА і COVID-19

Сучасні дослідження підтверджують, що в пацієнтів із добре контролюваною БА легкого і помірного ступеня тяжкості ризик розвитку тяжкого COVID-19 не є підвищеним, однак він зростає, коли йдеться про пацієнтів, які для контролювання симптомів астми потребують застосування пероральних кортикостероїдів (ПКС), а також в ушпиталених пацієнтів із тяжким перебігом захворювання. Було оновлено поради щодо процедур / діагностичних і лікувальних заходів, які сприяють утворенню аерозолі:

- як і раніше, рекомендують уникати застосування небулайзерів, оскільки вони збільшують ризик поширення вірусу: під час небулізації респіраторні вірусні часточки можуть передаватися на відстані не менше 1 м;
- у разі тяжких загострень астми найкращим вибором для інгаляційної доставки лікарських засобів є дозувальний інгалятор під тиском (рМДІ) зі спейсером із використанням мундштука або щільно прилягаючої лицьової маски, якщо потрібно;
- рекомендовано уникати проведення спірометрії в пацієнтів із БА з підозрою на COVID-19 або підтвердженим діагнозом. Хоча використання вбудованого фільтра мінімізує ризик передачі вірусу під час спірометрії, запобіжні заходи все ж потрібні, оскільки багато пацієнтів кашляють після проведення спірометрії.

Вакцинація пацієнтів із БА від COVID-19

Наразі вивчено та використовують велику кількість вакцин від COVID-19. Постійно накопичуються нові докази щодо застосування протиковідних вакцин, у тому числі в пацієнтів

з астмою. Загалом алергічні реакції на вакцини спостерігають досить рідко. Пацієнти, в анамнезі яких задокументована серйозна алергічна реакція на інгредієнт вакцини проти COVID-19 (наприклад, поліетиленгліколь у Pfizer/BioNTech або Moderna або полісорбат 80 у вакцині AstraZeneca або J&J/Janssen), мають отримати іншу вакцину проти COVID-19. Однак люди, в анамнезі яких є анафілаксія на харчові продукти, отруту комах або інші ліки, можуть безпечно отримувати вакцини проти COVID-19. Будь-які занепокоєння щодо вакцинації пацієнти мають обговорити зі своїм лікарем.

На сьогодні, аналізуючи всі переваги й ризики, урахувавши вищезазначену обережність, GINA рекомендує особам з астмою вакцинацію проти COVID-19, у тому числі бустерні дози, якщо вони є в наявності.

Для пацієнтів із тяжкою астмою GINA пропонує, якщо це можливо, не вводити першу дозу імунобіологічної терапії та вакцину проти COVID-19 у той самий день, щоб у разі необхідності легше розрізнити побічні ефекти від їх застосування.

Діагностика БА

Дані, наведені на рисунку 1, було переглянуто, аби підкреслити, що діагностичний підхід відрізняється залежно від того, чи пацієнт вже перебуває на контролювальній терапії, а також для уточнення цілей діагностики (рис. 1).

Оцінка контролю симптомів БА

Так склалося, що частоту застосування β_2 -агоністів короткої дії (БАКД) (<2 або ≥ 2 днів/тиждень) враховували під час загальної оцінки контролю симптомів БА. Такий підхід базувався на припущенні, що якщо БАКД використовують більш як 2 дні на тиждень, то пацієнту необхідно розпочинати контролювальну терапію або збільшувати її дозу. Крім того, використання БАКД протягом року з частотою, вищою за середню, асоціювалося з вищим ризиком тяжких загострень [70, 71], а в короткостроковій перспективі – збільшення використання БАКД за потреби асоціювалося з підвищеною ймовірністю тяжкого загострення астми в наступні дні або тижні [72].

Однак, якщо пацієнт, якому для купірування симптомів, тобто як препарат «за потреби», призначено фіксовану комбінацію ІКС з формотеролом і пацієнт використовує препарат у середньому понад 2 дні/тиждень, це вже забезпечує додаткову контролювальну терапію БА, тому подальше збільшення дози може бути не потрібне. Збільшення використання

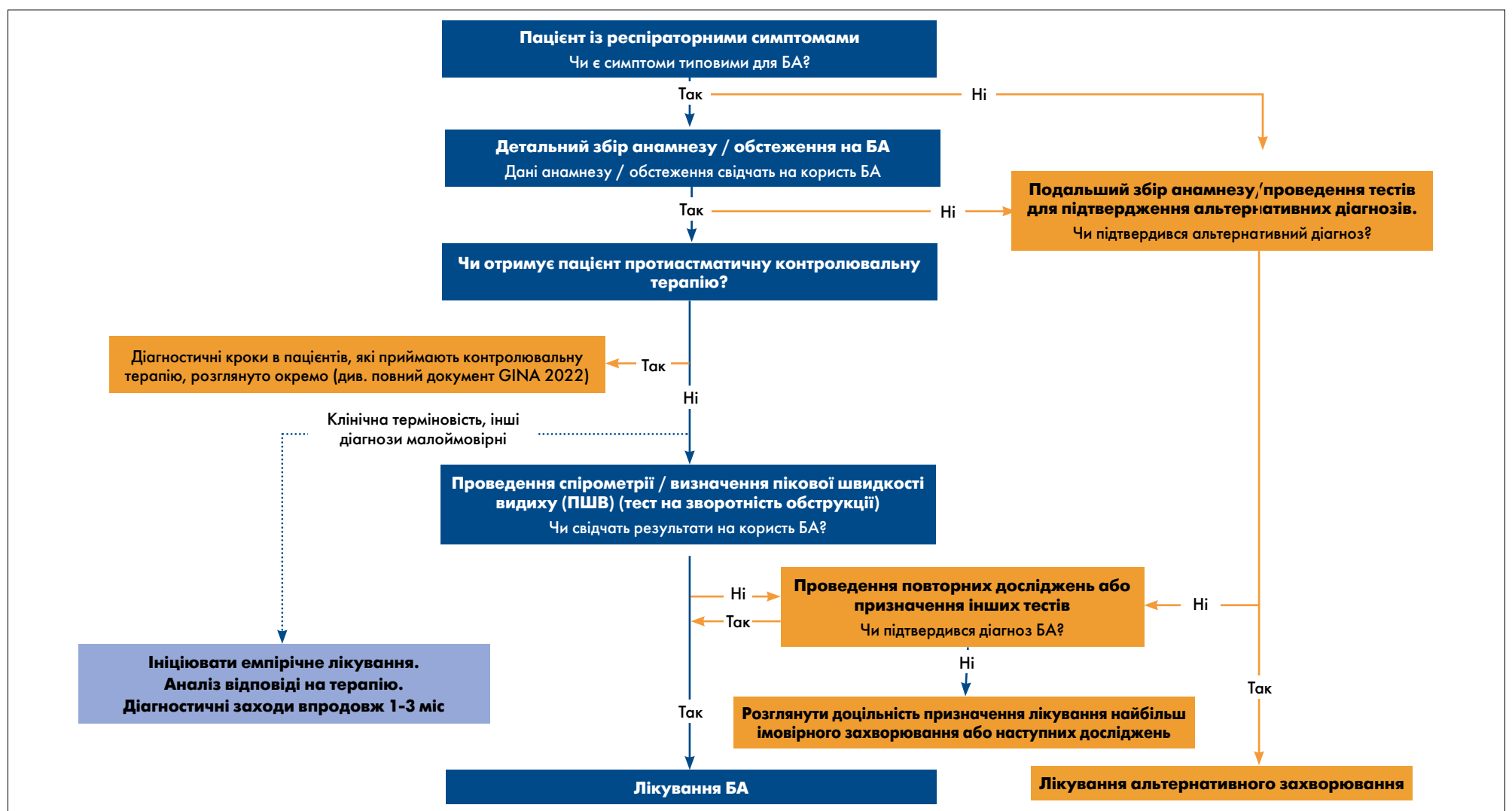


Рис. 1. Діагностична блок-схема при БА

фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби пов'язане зі значно нижчим ризиком розвитку тяжких загострень у наступні дні або тижні порівняно із застосуванням за потреби лише БАКД [73, 74] або з монотерапією БАКД [75].

З цих причин такий показник контролю БА, як використання фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби, чітко розділене на ≤ 2 і > 2 днів/тиждень, не враховують під час комплексної оцінки контролю симптомів астми. Однак слід оцінювати середню частоту застосування ІКС-формотеролу за потреби за останні 4 тиж і брати її до уваги, переглядаючи дози контролюваної терапії.

Визначення легкої БА

Розділ про визначення тяжкості астми після розширеного обговорення було доопрацьовано. Сучасне визначення тяжкості астми ґрунтується на концепції «difficulty to treat asthma» (складна в лікуванні астма). Визначення «тяжка астма» широко визнане та актуальне для використання в клінічній практиці. Однак різниця між поняттями корисність і актуальність щодо відповідного визначення легкої астми набагато менш чітка. Пацієнти і клініцисти часто припускають, що «легка астма» означає відсутність будь-якого ризику і потреби в контролювальній терапії, але до 30% смертей від астми припадає саме на людей із нечастими симптоми захворювання. GINA пропонує провести обговорення проблеми із зацікавленими сторонами, щоб дійти згоди щодо того, чи є необхідним і як має бути сформульоване та використовуватися поняття «легкої астми». Тим часом GINA пропонує уникати терміну «легка астма» в клінічній практиці всюди, де це є можливим, а якщо він і використовується, то з обов'язковим нагадуванням про ризики тяжких загострень БА і необхідність обов'язкового застосування ІКС.

Рекомендації GINA щодо лікування БА в дорослих і підлітків

Покрокова терапія БА наведена на рисунку 2, а саме 2 варіанти (треки) покровокого лікування астми, обґрунтування яких було підсилено оновленою доказовою базою:

• **Варіант 1. Контрольовальна та переважна терапія для полегшення симптомів (CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER)** – застосування фіксованої комбінації ІКС-формотерол як засобу для полегшення симптомів на всіх кроках лікування є переважним, з огляду на докази щодо нижчого ризику загострень астми і кращого або такого самого контролю симптомів порівняно із застосуванням БАКД.

• **Варіант 2. Контрольовальний та альтернативний препарат для полегшення симптомів (CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER):** перш ніж розглянути режим лікування із застосуванням БАКД для полегшення симптомів, необхідно перевірити, чи пацієнт використовує щоденно свій контролювальний препарат.

Також було оновлено кроки лікування і додано новий імунобіологічний препарат (тезепелумаб) – антитіла до тимусного стромального лімфопоетину (anti-thymic stromal lymphopoietin, anti-TSLP) – як новий засіб лікування тяжкої астми на Кроці 5.

«Інші варіанти контролюваної терапії» наводяться як такі, що мають або певні специфічні показання, або меншу доказову базу щодо безпеки і/або ефективності, ніж лікування в рамках 1-го або 2-го варіантів.

Кроки 1-2: низькі дози фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби

Додано додаткові докази, у тому числі результати систематичного огляду [188, 190], які демонструють значне зменшення кількості візитів і ушпиталень у відділення невідкладної допомоги за умови застосування фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби порівняно з простою комбінацією щоденного ІКС + БАКД за потреби. Також застосування фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби забезпечує суттєвіше зменшення частоти тяжких загострень астми в дорослих і підлітків, які раніше застосовували ІКС +

БАКД за потреби окремо [190, 221]. Подібні висновки продемонстровано і щодо безпеки застосування фіксованої комбінації ІКС + БАКД окремо.

Кромони

Застосування кромонів (недокроміл натрію і кромоглікат натрію) в дозованих інгаляторах під тиском (рMDI) було припинено в усьому світі. Препарати цієї групи мають хороший профіль безпеки, але низьку ефективність (Рівень доказовості А) [247-249], а власне доставкові пристрої, що містять діючу речовину, потребують копінтного щоденного промивання, щоб уникнути забруднення.

Мускаринові антагоністи

Мускаринові антагоністи тривалої дії (МАТД) при астмі не мають застосовуватися у вигляді монотерапії, без комбінації з ІКС. Монотерапія МАТД при астмі є небезпечною через зростаючий ризик тяжких загострень БА [230].

Додавання МАТД до комбінації ІКС + β_2 -агоніст тривалої дії (БАТД) на Кроці 5

Результати метааналізу досліджень ефективності додавання МАТД до комбінації ІКС-БАТД підтвердили помірне підвищення функції легень [211, 274-277, 252] (Рівень доказовості А) і помірно загальне зниження частоти тяжких загострень [211, 274, 275, 278, 279], однак без клінічно значущих переваг щодо симптомів або якості життя. Доказова база не підтверджує ефективність додавання МАТД пацієнтам із персистувальною задишкою. Пацієнти із загостреннями БА, незважаючи на застосування комбінації ІКС-БАТД, мають отримувати щонайменше середню дозу такої комбінації, перш ніж розглядати додавання таким пацієнтам МАТД.

Підвищений уміст еозинофілів у крові

Перш ніж розглядати призначення імунобіологічної терапії у пацієнтів із тяжкою астмою («difficulty to treat») та еозинофілією крові (≥ 300 /мкл), рекомендовано дослідити причини еозинофілії, які можуть бути не пов'язані з астмою: обстежити на наявність паразитозів, у тому числі стронгілоїдозу (серологічне або копрологічне дослідження), оскільки вони часто є причиною еозинофілії крові. Стронгілоїдоз часто має асимптомний перебіг [566]. Важливо проводити зазначений діагностичний пошук, оскільки призначення ПКС або імунобіологічної терапії може спричинити дисемінацію паразитарного захворювання.

У пацієнтів з еозинофілією крові (наприклад, ≥ 1500 /мкл) потрібно розглянути такі причини, як еозинофільний гранулематоз із поліангітом* (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) і уникати призначення анти-IL4R, оскільки вони були виключені з досліджень Фази III.

Застосування анти-TSLP у дорослих і підлітків

Препарат тезепелумаб – гуманізовані моноклональні антитіла до тимусного стромального лімфопоетину (anti-thymic stromal lymphopoietin, anti-TSLP). Препарат є засобом додаткової терапії, що рекомендована для дорослих і дітей ≥ 12 років із тяжкою БА. Призначення тезепелумабу асоційоване з кращою ефективністю щодо тяжких загострень астми в пацієнтів із підвищеним умістом еозинофілів у крові або високим рівнем FeNO. Препарат призначається в дозі 210 мг підшкірно кожні 4 тижні. У рамках дослідження анти-TSLP було додано

*Примітка редакції: раніше відомий як синдром Чарджа-Стросс.

Дорослі та підлітки старші за 12 років

Персоналізоване ведення астми:
оцінити стан, відкорегувати лікування, спостерігати відповідь на терапію

Симптоми.
Загострення.
Побічні ефекти.
Функція легень.
Задоволеність пацієнтів



Підтвердження діагнозу, якщо потрібно.
Контроль симптомів, модифікованих факторів ризику (зокрема, функції легень).
Супутні захворювання.
Техніка інгаляції та прихильність до терапії.
Уподобання та цілі пацієнта

Усунення модифікованих факторів ризику та лікування супутніх захворювань. Нефармакологічні стратегії.
Протиастматичні препарати (зміна терапії на Кроці вище або нижче). Навчання та тренування пацієнта

КОНТРОЛЬОВАЛЬНА ТА ПЕРЕВАЖНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ Варіант 1

Використання фіксованої комбінації ІКС-формотеролу як засобу для полегшення симптомів знижує ризик загострень у порівнянні з монотерапією БАКД

Кроки 1-2:
за потреби – низькі дози ІКС-формотеролу

Крок 3:
підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-формотеролом

Крок 4:
підтримувальна терапія середніми дозами ІКС-формотеролом

Крок 5:
Додатково – АМТД
Оцінка фенотипу.
Розглянути можливість застосування високих доз ІКС-формотеролу, анти-IgE, анти-IL5/5R, анти-IL4R, анти-TSLP

Полегшувальна терапія: фіксована комбінація ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби

КОНТРОЛЬОВАЛЬНА ТА АЛЬТЕРНАТИВНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ Варіант 2

Перш ніж розглядати призначення БАКД, переконайтеся, що пацієнт застосовує контролювальний препарат щодня

Крок 1:
прийом ІКС кожен раз разом із БАКД

Крок 2:
підтримувальна терапія низькими дозами ІКС

Крок 3:
підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-БАТД

Крок 4:
підтримувальна терапія середніми/високими дозами ІКС-БАТД

Крок 5:
Додатково – АМТД. Оцінка фенотипу. Розгляньте можливість застосування високих доз ІКС-БАТД, анти-IgE, анти-IL5/5R, анти-IL4R, анти-TSLP

Полегшувальна терапія: БАКД за потреби

Інші варіанти контролюваної терапії для будь-якого Варіанту (мають обмежені показання або меншу доказовість щодо ефективності і безпеки)

Низькі дози ІКС при кожному прийомі БАКД, або АЛТР щодня, або додавання СЛПТ з КДП

Середні дози ІКС, або додавання АЛТР, або додавання СЛПТ з КДП

Додавання АМТД, або АЛТР або СЛПТ з КДП, або підключити високі дози ІКС

Додавання азитроміцину (у дорослих) або АЛТР. Як крайній засіб додавання низьких доз ПКС з урахуванням їхніх можливих побічних ефектів

Примітки. ІКС – інгаляційний кортикостероїд; АЛТР – антилейкотрієнові препарати; БАТД – β_2 -агоністи тривалої дії; КДП – кліщі домашнього пилу; СЛПТ – сублінгвальна імунотерапія.

Рис. 2. Персоналізована терапія БА в дорослих і підлітків для контролю захворювання і мінімізації майбутніх ризиків

Продовження на стор. 18.

Глобальна стратегія з лікування і профілактики бронхіальної астми

Продовження. Початок на стор. 16.

до варіантів лікування пацієнтів ≥ 12 років, в яких не було підтверджене запалення типу 2 під час повторного дослідження, але застосування препарату не має достатньо доказів у пацієнтів, які приймають ПКС.

Результати застосування анти-TSLP [305, 593]: за даними РКД, застосування тезепелумабу в пацієнтів із тяжкою астмою і тяжкими загостреннями впродовж останнього року призвело до зменшення частоти загострень на 30-70%, а також до покращення якості життя, функції легень і контролю симптомів, незалежно від алергічного статусу. Існувала чітка кореляція між вищим базовим рівнем еозинофілів у крові або FeNO і кращими клінічними результатами лікування тезепелумабом. У пацієнтів, які приймали ПКС, застосування анти-TSLP не сприяло зниженню дози ПКС порівняно з плацебо.

Потенційні предиктори хорошої відповіді на призначення анти-TSLP:

- вищий рівень еозинофілів у крові (сильний предиктор);
- вищі рівні FeNO (сильний предиктор).

Антагоністи рецепторів інтерлейкіну-4 (анти-IL4R)

Додавання до терапії тяжкої астми анти-IL4R (дупілумаб) рекомендовано в дорослих і підлітків ≥ 12 років без ознак запалення Типу 2 під час повторного дослідження, які потребують застосування ПКС (Рівень доказовості А) [297, 303, 304].

Схвалено додавання дупілумабу до терапії тяжкої БА в дітей ≥ 6 років із тяжкою еозинофільною БА/БА 2-го типу [302]. Препарат вводять підшкірно.

Результати застосування анти-IL4R: за даними РКД, застосування дупілумабу в пацієнтів із неконтрольованою тяжкою астмою (ACQ-5 $\geq 1,5$) і принаймні одним загостренням за минулий рік сприяло зниженню частоти тяжких загострень на 56%, значному покращенню якості життя, контролю симптомів і легеневої функції [297], проте різниця не була клінічно значущою. У ретроспективному (post hoc) аналізі клінічні результати в пацієнтів з алергічним і неалергічним фенотипом на початку дослідження були подібними [589]. У пацієнтів зі стероїд-залежною тяжкою астмою призначення анти-IL4R сприяло зниженню середньої дози ПКС на $\sim 30\%$ порівняно з плацебо [590]. У дітей віком 6-11 років з еозинофільною астмою / астмою 2-го типу застосування дупілумабу дало можливість знизити частоту тяжких загострень на 41% і покращити функцію легень на 5,2 відсоткового пункту. Діти, які отримували ПКС, були виключені з дослідження [302]. Дупілумаб також показаний для лікування помірної тяжкості і тяжкого atopічного дерматиту [591]. У пацієнтів із хронічним риносинуситом із назальними поліпами застосування дупілумабу забезпечувало зменшення розміру носових поліпів, полегшення назальних симптомів і зменшення потреби в ПКС або операції на приносних пазухах [500, 592].

Потенційні предиктори хорошої відповіді на дупілумаб:

- вищий рівень еозинофілів у крові (сильний предиктор) [303];
- вищий уміст FeNO (сильний предиктор) [303].

Анти-IgE під час вагітності

Доказових даних щодо лікування тяжкої астми під час вагітності доволі мало, а ризики від застосування імунобіологічної терапії (зокрема, анти-IgE, омалізумабу) під час вагітності мають бути зіставлені з ризиками для матері і дитини від неконтрольованої БА. Дослідження реєстру не виявило підвищеного ризику вроджених вад розвитку в дитини в разі застосування омалізумабу під час вагітності [527].

Результати застосування анти-IgE: за даними РКД, застосування омалізумабу при тяжкій алергічній БА супроводжується зниженням частоти тяжких загострень на 44% і покращенням якості життя [297]. У метааналізі обсерваційних досліджень у пацієнтів із тяжкою алергічною астмою спостерігали зниження частоти загострень на 59%, зниження частки пацієнтів, які отримували підтримувальне лікування ПКС, на 41% і значне поліпшення контролю симптомів [574]. У пацієнтів із назальними поліпами застосування омалізумабу поліпшувало суб'єктивні й об'єктивні результати лікування [497].

Потенційні предиктори хорошої відповіді на призначення омалізумабу:

- високий базовий рівень IgE не є предиктором імовірної відповіді [575];
- в одному обсерваційному дослідженні спостерігали суттєвіше зниження частоти загострень БА (проти плацебо) при рівні еозинофілів крові ≥ 260 /мкл [576, 577] або вмісті FeNO ≥ 20 ppb (част./млрд) [576] (критерії демонструють середнє значення в цьому дослідженні), але у двох великих обсерваційних дослідженнях частота загострень зменшувалася як при низькому, так і при високому рівні еозинофілів у крові [578-580] або з низьким чи високим вмістом FeNO [580];
- виникнення астми в дитинстві;
- клінічний анамнез, який свідчить про симптоми, індуковані алергенами.

Системні КС

Розглядати застосування ПКС потрібно як крайній засіб лікування астми у будь-яких вікових категоріях через ризик виникнення серйозних довгострокових несприятливих наслідків, коли прийом інших засобів лікування максимально оптимізований і ніякої доступної альтернативи немає.

Письмовий план дії при БА

Термін «письмовий» було уточнено і до нього було додано інші формати, а саме – друковані, цифрові чи графічні. Необхідно надати пацієнтові інструкції щодо того, до яких змін треба удатися щодо кратності прийому препаратів за потреби і контролювальної терапії, якщо контроль БА погіршився, а також, коли саме необхідно звертатися по медичну допомогу, а не лише за усними вказівками (рис. 3, табл.).

Інші зміни

- Використання електронних сигарет пов'язане з підвищеним ризиком респіраторних симптомів і загострень астми.
- Повітряні фільтри можуть зменшити вплив різноманітних дрібних часточок у повітрі, але це не впливає на результати лікування БА [404, 405].



Рис. 3. Самопоміа відповідно до письмового плану дій

| Таблиця. Лікувальні дії в разі погіршення перебігу астми або її загострення | | |
|---|--|--------------------|
| Препарат | Короткотермінові зміни лікування (1-2 тиж) у разі погіршення перебігу астми | Рівень доказовості |
| Збільшити частоту застосування допоміжних інгаляторів | | |
| Низькі дози фіксованої комбінації ІКС-формотерол ¹ | Збільшення частоти застосування фіксованої комбінації ІКС-формотерол за потреби ¹ | A |
| КДБА | Збільшення частоти застосування КДБА через рMDI, додати використання спейсеру | A A |
| Збільшити обсяг контролювальної терапії | | |
| Контролювальна і допоміжна терапія фіксованою комбінацією ІКС-формотерол ¹ | Продовжити контролювальну терапію фіксованою комбінацією ІКС-формотерол і збільшити частоту її застосування за потреби ¹ | A |
| Контролювальна терапія ІКС + КДБА – за потреби | У дорослих і підлітків збільшення дози ІКС в 4 рази. У дітей із хорошим комплаєнсом підвищення дози в 5 разів не є ефективним | B |
| Контролювальна терапія фіксованою комбінацією ІКС-формотерол + КДБА за потреби ¹ | Підвищення дози фіксованої комбінації ІКС-формотерол в 4 рази ¹ | B |
| Контролювальна комбінація ІКС + інший ТДБА + КДБА за потреби | Перехід до високих доз комбінації ІКС + інший ТДБА. У дорослих розглянути доцільність додаткового призначення ІКС окремо для збільшення дози ІКС в 4 рази | B D |
| Додати ПКС і зв'язатися з лікарем; переглянути ступінь тяжкості стану перед відміною | | |
| ПКС (преднізолон, преднізолон) | Додати ПКС у разі тяжкого загострення (якщо ПШВ або ОФВ ₁ < 60% від кращого індивідуального або очікуваного результату, або якщо пацієнт не відповідає на лікування впродовж 48 годин. Бажано застосовувати ПКС вранці. Дорослі: преднізолон ² у дозі 40-50 мг на добу, зазвичай впродовж 5-7 днів. Діти: 6-11 років – 1-2 мг/кг/добу (максимум 40 мг) зазвичай 3-5 днів. Поступове зменшення дози не потрібне, якщо ПКС призначають на період <2 тижнів | A D B |

Примітки. ¹ – фіксована комбінація ІКС-формотерол, що її застосовують за потреби в разі симптомів БА помірної тяжкості або як частину контролювальної терапії, а також терапії за потреби з низькою дозою будесоніду або бекламетазону з формотеролом; ² – або відповідно до преднізолону.

• Були оновлені дані щодо зв'язку між забрудненням повітря і невідкладним зверненням по медичну допомогу при астмі. Так, метааналіз епідеміологічних досліджень продемонстрував значний зв'язок між контактом із такими забруднювачами повітря, як озон, оксиди азоту, аерозолі кислот і дрібні тверді часточки, і симптомами або загостреннями астми, у тому числі невідкладними станами, що потребують відвідування відділень невідкладної допомоги і госпіталізації [107]. Близькість житлових будинків і шкіл до головних доріг асоційована з більшою захворюваністю на астму [411]. Певні погодні й атмосферні умови, як-от гроза [412, 413], можуть стати тригером загострення астми внаслідок різних механізмів, зокрема пилу і забруднення шляхом підвищення рівня респірабельних алергенів і змін температури і/або вологості.

• У розділі, присвяченому винаходам, що здатні покращувати прихильність пацієнтів до лікування БА, зазначено, що електронні інгалятори, які завчасно нагадують про час застосування або пропущені дози, покращують прихильність до лікування [437-440] і сприяють зниженню частоти загострень і потреби в застосуванні ПКС. Своєю чергою, моніторинг даних електронного інгалятора може виявити погану прихильність до лікування в пацієнтів із тяжкою астмою.

• У пацієнтів із неконтрольованими симптомами БА, незважаючи на лікування середніми або високими дозами ІКС, підвищення рівня еозинофілів крові і вищий рівень FeNO асоційовані з більшим ризиком тяжких загострень [569].

• Нагадування пацієнтам, що були госпіталізовані із загостренням астми, про те, що вони мають продовжувати застосування ІКС-умісної терапії, або, якщо така не була призначена, має бути призначена надалі.

Реферативний огляд Global Initiative for Asthma.
Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.

Підготувала **Анна Артюх**

Повну версію дивіться: <https://ginasthma.org>

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Продовження. Початок на стор. 3.

IV. Заходи, спрямовані на обмеження використання окремих класів антибактеріальних препаратів у ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу

1. З метою зниження поширення мікроорганізмів із резистентністю до антибактеріальних препаратів не рекомендовано:

1) використовувати цефалоспорины III покоління для емпіричної антибіотикотерапії ПНМД. Першочергове використання піперациліну/тазобактаму або іміпенему/циластатину може сприяти зниженню частоти виділення ESBL;

2) поєднувати два β-лактамі антибактеріальні препарати (цефалоспорины III/IV покоління з карбапенемами або цефалоспорины III/IV покоління з інгібіторзахищеними пеніцилінами, або карбапенемами з інгібіторзахищеними пеніцилінами);

3) призначати комбінацію фторхінолонів та антипсевдомонадних карбапенемів (іміпенем, меропенем, доріпенем);

4) призначати антибактеріальні препарати проти *P. aeruginosa* (цефепім, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам, іміпенем/циластатин, меропенем) за умови відсутності підтвердження наявності інфекційної хвороби, спричиненої *P. aeruginosa*;

5) призначати карбапенемами у ЗОЗ, де поширеність ESBL низька відповідно до даних локального мікробіологічного моніторингу;

6) поєднувати β-лактамі антибактеріальні препарати з аміноглікозидами, або фторхінолонами, або поліміксином для лікування інфекційних хвороб, що спричинені CRE (комбіновану антибіотикотерапію необхідно якомога скоріше замінити монотерапією, спираючись на результати мікробіологічних досліджень);

7) поєднувати антибактеріальні препарати, що впливають на анаеробні мікроорганізми (наприклад, метронідазол із карбапенемами або метронідазол з інгібіторзахищеними пеніцилінами (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін / клавуланова кислота або піперацилін/тазобактам) або метронідазол із лінкозамідами);

8) поєднувати декілька антибактеріальних препаратів, що впливають на MRSA (даптоміцин із лінезолідом або даптоміцин із ванкоміцином або ванкоміцин із лінезолідом);

9) призначати антибактеріальні препарати проти MRSA за умови відсутності підтвердження наявності MRSA-інфекції у пацієнта;

10) призначати антибактеріальні препарати, що мають специфічну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів, у ЗОЗ, де існують низькі рівні виявлення MRSA, відповідно до даних локального мікробіологічного моніторингу;

11) призначати ванкоміцин для лікування MSSA-інфекції;

12) рутинно призначати з метою емпіричної антибіотикотерапії комбінацію респіраторних фторхінолонів із макролідами (моксифлоксацин або левофлоксацин з азитроміцином);

13) призначати з метою емпіричної антибіотикотерапії інфекційних хвороб верхніх і нижніх дихальних шляхів макроліди як першу лінію терапії;

14) призначати цефтріаксон для лікування тяжких інфекційних хвороб, що спричинені MSSA (наприклад, бактеріємія, пневмонія), інфекційних хвороб, що спричинені *Enterobacter spp.* (оскільки серед *Enterobacter spp.* зазначається висока поширеність продуцентів β-лактамаз класу Amp-C), нейросифілісу;

15) призначати цефепім із метою лікування інфекційних хвороб, що спричинені *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella spp.* (оскільки серед цих мікроорганізмів зазначається висока поширеність ESBL), за умови, що МІК цефтріаксону >1 мг/л;

16) призначати цефепім у комбінації з іншими β-лактамами широкого спектра дії (наприклад, меропенем, піперацилін/тазобактам);

17) призначати комбінацію бактерицидного і бактериостатичного антибактеріальних препаратів, за винятком якщо таке поєднання передбачено чинними галузевими стандартами медичної допомоги;

18) призначати цефтріаксон передчасно народженим немовлятам (термін вагітності менше 37 тиж).

2. Призначення антибактеріального препарату з групи резерву (C) здійснюється виключно шляхом проведення преавторизації, відповідно до Інструкції.

3. Преавторизація може бути відстрочена в разі відсутності фармацевта клінічного ВІК ЗОЗ (відсутність / неробочий час) і зважаючи на наявність у пацієнта загрозового для життя клінічного стану (наприклад, сепсис / септичний шок, які супроводжуються порушенням свідомості, нестабільністю гемодинаміки та дихальною недостатністю). У таких виняткових випадках дозволено призначення антибактеріального препарату з групи резерву (C) у ВАІТ протягом перших 24 год із наступним обов'язковим проведенням проспективного фармацевтичного консультування.

4. У разі виявлення в пацієнта інфекційної хвороби, спричиненої MSSA, емпіричне призначення ванкоміцину внутрішньовенно необхідно замінити на β-лактаміний антибактеріальний препарат відповідно до отриманих 22 результатів мікробіологічних досліджень та чутливості до антибактеріального препарату.

5. З метою лікування пацієнта з тяжким ураженням шкіри і/або м'яких тканин, що спричинене MRSA, необхідно призначити глікопептиди (ванкоміцин або тейкопланін) внутрішньовенно. У разі неможливості призначення пацієнту ванкоміцину/тейкопланіну потрібно розглянути призначення оксазолідинонів (лінезолід/тедізолід) або ліпопептидів (даптоміцин) внутрішньовенно.

У разі неефективності вищезазначених антибактеріальних препаратів необхідно розглянути призначення гліцициклінів (тайгецилін), цефалоспоринов V покоління (цефтаролін), фторхінолонів (делафлоксацин) або гліколіпопептидів (орітаванцин/телаванцин) внутрішньовенно.

6. З метою лікування пацієнта з неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA, слід призначити доксицилін, сульфаметоксазолу/триметоприм або ципрофлоксацин перорально. З метою лікування пацієнта з ускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA, необхідно призначити глікопептиди (ванкоміцин або тейкопланін) внутрішньовенно. За неможливості призначення пацієнту ванкоміцину/тейкопланіну необхідно призначити даптоміцин внутрішньовенно. Використовувати лінезолід внутрішньовенно для лікування інфекції нижніх сечових шляхів не рекомендовано через недосягнення достатніх концентрацій препарату в сечі.

7. Перед початком лікування пацієнта з КАІСШ, що спричинена MRSA, слід замінити уретральний катетер.

З метою лікування КАІСШ необхідно призначити одноразове введення аміноглікозидів внутрішньовенно, за винятком випадків виявлення AMP до аміноглікозидів.

У разі неможливості призначення пацієнту аміноглікозидів (наприклад, резистентність до них MRSA, індивідуальна непереносимість) слід призначити одноразове введення разової дози глікопептиду внутрішньовенно (ванкоміцин або тейкопланін).

8. Для лікування пацієнта з інфекційними хворобами кісток і/або суглобів (наприклад, остеомиєліт, септичний артрит), які спричинені MRSA, необхідно призначити глікопептиди (ванкоміцин або тейкопланін) внутрішньовенно. Тривале призначення глікопептидів внутрішньовенно потребує проведення ТЛМ. У разі неможливості призначення пацієнту ванкоміцину/тейкопланіну потрібно призначити даптоміцин або лінезолід внутрішньовенно. Проведення хірургічного контролю джерела інфекції протягом лікування інфекційних хвороб кісток і/або суглобів є обов'язковим.

Деескалаційний підхід до антибіотикотерапії пацієнтів з інфекційними хворобами кісток і/або суглобів передбачає перехід на пероральний прийом кліндаміцину, сульфаметоксазолу/триметоприму, доксицикліну або лінезоліду, відповідно до даних чутливості до антибактеріального препарату збудника хвороби. Пероральне використання рифампіцину, фузидієвої кислоти або фторхінолонів дозволено виключно у комбінації з іншими антибактеріальними препаратами відповідно до даних чутливості до антибактеріального препарату збудника хвороби.

9. З метою лікування пацієнта з неускладненою бактеріємією, спричиненою MRSA, необхідно призначити ванкоміцин внутрішньовенно. У разі неможливості призначення пацієнту глікопептидів слід призначити лінезолід внутрішньовенно. За неефективності вищезазначених антибактеріальних препаратів необхідно призначити даптоміцин або тейкопланін внутрішньовенно. Заборонено використовувати сульфаметоксазол/триметоприм як засіб першої лінії для лікування бактеріємії, спричиненої MRSA, однак потрібно розглянути можливість його застосування при переході на пероральний прийом із метою деескалації антибіотикотерапії згідно з даними чутливості MRSA до антибактеріальних препаратів.

10. З метою лікування пацієнта з некротизуючою пневмонією, спричиненою MRSA, слід призначити ванкоміцин або лінезолід внутрішньовенно. Лікуючому лікарю рекомендовано розглянути доцільність додаткового призначення кліндаміцину або рифампіцину внутрішньовенно відповідно до даних чутливості MRSA до антибактеріальних препаратів.

11. З метою лікування пацієнта з нозокоміальною пневмонією (у тому числі з ВАП), спричиненою MRSA, необхідно призначити ванкоміцин або лінезолід внутрішньовенно. Введення даптоміцину цій категорії пацієнтів протипоказано внаслідок його інактивації сурфактантом легень.

12. З метою лікування пацієнта з тяжкою інфекцією верхніх дихальних шляхів (у тому числі ЛОП-органів), що спричинена MRSA, слід призначити глікопептиди внутрішньовенно (ванкоміцин або тейкопланін). Якщо захворювання має легкий або середній ступінь тяжкості необхідно призначити доксицилін або сульфаметоксазол/триметоприм перорально відповідно до даних чутливості MRSA до антибактеріальних препаратів.

13. З метою лікування пацієнта з внутрішньочерепними або спінальними абсцесами, спричиненими MRSA, слід призначити ванкоміцин або лінезолід внутрішньовенно. За відсутності протипоказань проведення хірургічного контролю джерела інфекції є обов'язковим.

14. З метою лікування пацієнта з менінгітом, що спричинений MRSA, необхідно призначити ванкоміцин внутрішньовенно (монотерапія) або комбінацію ванкоміцину з рифампіцином. Проведення ТЛМ щодо ванкоміцину є обов'язковим. У разі неефективності внутрішньовенного введення ванкоміцину лікуючому лікарю рекомендовано розглянути доцільність інтравентрикулярного введення ванкоміцину.

Кліндаміцин, хлорамфенікол (левоміцетин) і лінезолід призначати з метою лікування менінгіту, спричиненого MRSA, заборонено, оскільки вони належать до бактериостатичних антибактеріальних препаратів.

15. З метою лікування пацієнта з неускладненим циститом і в разі наявної обґрунтованої підозри / підтвердження наявності грамнегативних-продуцентів ESBL для емпіричної/стартової антибіотикотерапії треба призначити пероральні нітрофурані (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазол/триметоприм. У разі неможливості призначення пацієнту нітрофуранів (нітрофурантоїн) або сульфаметоксазолу/триметоприму необхідно призначити перорально амоксицилін / клавуланову кислоту або внутрішньовенно аміноглікозиди (одноразове введення разової дози).

Пероральне призначення фосфоміцину з метою лікування пацієнта з неускладненим циститом показано виключно в разі мікробіологічного підтвердження *E. coli*, оскільки інші грамнегативні-продуценти ESBL (*K. pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* та *Serratia marcescens*) часто є носіями гену резистентності *fosA*.

З метою лікування пацієнта з неускладненим циститом і наявною обґрунтованою підозрою / підтвердженням наявності грамнегативних продуцентів ESBL, призначити фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або карбапенемами (ертапенем, іміпенем/циластатин, меропенем) слід виключно за умови терапевтичної невдачі попередньо призначеної антибіотикотерапії. У разі відсутності можливості визначення механізмів резистентності *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, ці мікроорганізми необхідно вважати продуцентами ESBL, якщо МІК цефтріаксону >2 мкг/мл.

16. З метою лікування пацієнта з неускладненим циститом та в разі обґрунтованої підозри / підтвердження наявності CRE в якості емпіричної/стартової антибіотикотерапії потрібно призначити фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин), сульфаметоксазол/триметоприм, нітрофурані (нітрофурантоїн) або одноразове введення разової дози аміноглікозидів (амікацин чи плазоміцин).

Тривалу інфузію меропенему (до ерадикації збудника) необхідно призначити з метою лікування пацієнта з неускладненим циститом, що спричинений:

Продовження на стор. 20.

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Продовження. Початок на стор. 3.

- 1) CRE, стійким до ертапенему, але чутливим до меропенему;
- 2) за неможливості лабораторного підтвердження відсутності продукції карбапенемаз;
- 3) за умови лабораторно підтвердженої відсутності продукції карбапенемаз.

Призначати меропенем із метою лікування пацієнта з неускладненим циститом, що спричинений CRE (з лабораторно підтвердженою продукцією карбапенемаз), заборонено, у тому числі в разі лабораторно підтвердженої чутливості CRE до меропенему.

У разі неможливості призначення пацієнту вищезазначених антибактеріальних препаратів слід призначити цефтазидим/авібактам, або меропенем/ваборбактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, або цефідерокол.

Призначення колістину необхідно розглядати винятково в разі невдачі лікування вищезазначеними антибактеріальними препаратами.

17. З метою лікування пацієнта з неускладненим циститом та в разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності *P. aeruginosa* як емпіричну/стартову антибіотикотерапію слід використати цефтолозан/тазобактам, або цефтазидим/авібактам, або іміпенем/релебактам, або цефідерокол, або одноразове внутрішньовенне введення разової дози аміноглікозидів (амікацин або плазоміцин).

Призначення колістину необхідно розглядати виключно в разі невдачі лікування вищезазначеними антибактеріальними препаратами.

18. З метою лікування пацієнта з пієлонефритом або при ІСШ та в разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності грамнегативних МАР-продуцентів ESBL для емпіричної антибіотикотерапії слід призначити карбапенеми (ертапенем або іміпенем/циластатин, або меропенем), фторхінолони (ципрофлоксацин або левофлоксацин), або сульфаметоксазол/триметоприм. У разі відсутності можливості визначення механізмів резистентності *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis* ці мікроорганізми необхідно вважати продуцентами ESBL, якщо МІК цефтріаксону >2 мкг/мл.

19. З метою лікування пацієнта з пієлонефритом або при ІСШ та в разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності CRE слід призначити цефтазидим/авібактам, або меропенем/ваборбактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, або цефідерокол.

Призначення тривалої інфузії меропенему (до ерадикації збудника) необхідне у випадку лікування пацієнта з пієлонефритом або при ІСШ, що спричинені:

- 1) CRE, стійким до ертапенему, але чутливим до меропенему;
- 2) за неможливості лабораторного підтвердження відсутності продукції карбапенемаз;
- 3) за умови лабораторно підтвердженої відсутності продукції карбапенемаз.

Призначати меропенем для лікування пацієнта з пієлонефритом або при ІСШ, що спричинений CRE (з лабораторно підтвердженою продукцією карбапенемаз), заборонено, у тому числі в разі лабораторно підтвердженої чутливості CRE до меропенему.

У разі неможливості призначення пацієнту вищезазначених антибактеріальних препаратів слід використати одноразове введення разової дози аміноглікозидів (амікацин або плазоміцин).

20. З метою лікування пацієнта з пієлонефритом або при ІСШ та в разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності *P. aeruginosa* для емпіричної антибіотикотерапії необхідно призначити цефтолозан/тазобактам, або цефтазидим/авібактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, або цефідерокол. Призначення колістину необхідно розглядати виключно в разі невдачі лікування вищезазначеними антибактеріальними препаратами. У разі неможливості призначення пацієнту вищезазначених антибактеріальних препаратів слід використати одноразове введення добової дози аміноглікозидів (амікацин або плазоміцин).

21. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності грамнегативних-продуцентів ESBL для емпіричної/стартової антибіотикотерапії необхідно призначити карбапенеми (ертапенем, або іміпенем/циластатин, або меропенем). У разі відсутності можливості визначення механізмів резистентності *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* або *P. mirabilis* їх необхідно вважати продуцентами ESBL, якщо МІК цефтріаксону >2 мкг/мл.

22. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й у разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності CRE слід призначити тривалу інфузію меропенему (до ерадикації збудника), якщо:

- 1) CRE, стійкий до ертапенему та чутливий до меропенему;
- 2) за неможливості лабораторного підтвердження відсутності продукції карбапенемаз;
- 3) за умови лабораторно підтвердженої відсутності продукції карбапенемаз.

Призначати меропенем для лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й у разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності CRE з лабораторно підтвердженою продукцією карбапенемаз заборонено, у тому числі в разі лабораторно підтвердженої чутливості CRE до меропенему. У разі неможливості призначення пацієнту тривалої інфузії меропенему як альтернативу необхідно призначити цефтазидим/авібактам.

23. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й у разі обгрунтованої підозри або підтвердженої наявності грамнегативних МАР – CRE (у тому числі карбапенемази, що продукуються *K. pneumoniae* – КРС) необхідно призначити цефтазидим/авібактам, або меропенем/ваборбактам, або іміпенем/циластатин/релебактам, якщо:

- 1) CRE (у тому числі продуцент КРС) стійкий до ертапенему та меропенему;
- 2) за неможливості лабораторного підтвердження відсутності продукції карбапенемаз;
- 3) за умови лабораторно підтвердженої відсутності продукції карбапенемаз.

У разі неможливості призначення пацієнту вищезазначених антибактеріальних препаратів слід призначити цефідерокол. Пацієнтам з інтраабдомінальними інфекційними хворобами, які спричинені CRE (у тому числі продуцентами КРС), рекомендовано призначити тайгециклін або еравациклін.

24. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності грамнегативних МАР-продуцентів метало-β-лактамаз (у тому числі з NDM, VIM та IMP) необхідно призначити цефтазидим/авібактам у комбінації з азтреонамом або цефідероколом (монотерапія).

25. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами й у разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності

грамнегативних МАР-продуцентів карбапенемази ОХА-48 слід призначити цефтазидим/авібактам. У разі неможливості призначення пацієнту цефтазидиму/авібактаму треба призначити цефідерокол.

26. З метою лікування пацієнта з інфекційною хворобою (інфекційним запаленням) поза сечовими шляхами та в разі обгрунтованої підозри / підтвердженої наявності *P. aeruginosa* для емпіричної/стартової антибіотикотерапії необхідно призначити цефтолозан/тазобактам, або цефтазидим/авібактам, або іміпенем/циластатин/релебактам. У разі неможливості призначення пацієнту вищезазначених антибактеріальних препаратів слід призначити цефідерокол або одноразове введення разової дози аміноглікозидів (амікацин або плазоміцин).

27. Призначення антибактеріальних препаратів у дітей має враховувати вікові обмеження і/або обмеження за масою тіла відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Коментар робочої групи:

Призначення антибактеріальних препаратів у новонароджених із профілактичною і лікувальною метою проводиться відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги.

Станом на 01.04.2022 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами: тедізолід, цефтаролін, делафлоксацін, орітаванцин, телаванцин, плазоміцин, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин/релебактам, цефідерокол, еравациклін в Україні не зареєстровані.

V. Обгрунтування призначення антифунгальної терапії

1. Терапію антифунгальними (протигрибковими – АТС J02) лікарськими засобами для системного застосування слід призначати виключно за наявності у пацієнта лабораторно підтвердженої / обгрунтованої підозрюваної грибкової інфекції (мікозу).

2. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, лікуючий лікар повинен мати цілодобову можливість для збору зразків біологічного матеріалу, надсилання до мікробіологічної лабораторії та отримання результатів мікробіологічних досліджень. Для прийняття рішення щодо доцільності початку емпіричної антифунгальної терапії необхідно використовувати методи пришвидшеної ідентифікації збудника інфекційної хвороби.

3. Виявлення в пацієнта, без ознак інфекційного запалення, штамів грибів коменсалів (за результатами мікробіологічного дослідження) не є причиною (показанням) для призначення антифунгальних засобів (використання антифунгальних лікарських засобів із метою лікування пацієнта заборонено), за винятком визначених галузевими стандартами медичної допомоги грибів, які підлягають обов'язковій ерадикації.

Персистенція грибів у кількості (10^2 - 10^3 КУО/мл) в нестерильному локусі або виділення з нестерильного локусу нового штаму грибів без клінічних симптомів інфекційного захворювання у пацієнта не може слугувати обгрунтуванням для початку, продовження або корекції антифунгальної терапії.

Виділення мікроорганізмів зі стерильного локусу за відсутності клінічних симптомів інфекційного захворювання у пацієнта може свідчити про контамінацію біологічного зразка та потребує додаткового отримання матеріалу для проведення мікробіологічних досліджень. Виділення *Candida spp.* і/або інших збудників інвазивних мікозів із стерильних локусів (наприклад, кров, ліквор, біоптат) є показанням для обов'язкового призначення системних антифунгальних препаратів (антифунгальна терапія ехінокандінами або азолами). Азоли слід призначати виключно при стабільному стані пацієнта та наявності мікробіологічного підтвердженого інфікування *Candida albicans*.

4. Мікробіологічне виділення зі зразків біологічних матеріалів штамів грибів, які належать до умовно-патогенних і/або патогенних і здатні спричинювати інвазивний мікоз, необхідно призначити або відкоригувати попередньо призначену антифунгальну терапію упродовж перших 12 год після отримання результатів дослідження, відповідно до встановленої чутливості до антифунгальних лікарських засобів.

5. Призначення антифунгальної терапії проводиться індивідуалізовано із врахуванням особливостей фармакокінетики лікарського засобу для кожного пацієнта окремо. Шлях введення антифунгальних лікарських засобів слід обирати таким чином, аби досягти фунгіцидних концентрацій антифунгального засобу в тканинах ділянки осередка грибкової інфекції.

6. Обгрунтування призначення антифунгальної терапії має містити:

1) встановлений або з високою ймовірністю підозрюваний діагноз інфекційного (грибкового) захворювання та критерії, які враховувались для призначення антифунгальної терапії;

2) назва антифунгального лікарського засобу зазначається у формі МНН;

3) доза, лікарська форма, кратність і шлях введення антифунгального лікарського засобу;

4) тривалість антифунгальної терапії;

5) дата наступного перегляду і/або припинення призначеної антифунгальної терапії (через 48-72 год).

7. Призначення антифунгальних лікарських засобів здійснюється лікуючим лікарем із врахуванням епідеміологічних даних, чинників ризику, даних мікробіологічних досліджень.

8. До чинників ризику розвитку інвазивного кандидозу в пацієнта (не є причиною (показанням) до призначення антифунгальної, у тому числі профілактичної, терапії) належать:

- 1) попереднє виявлення грибкової колонізації;
- 2) призначення антибактеріального препарату широкого спектра дії;
- 3) наявність внутрішньосудинних девайсів/пристроїв (наприклад, катетери, датчики, порти);
- 4) парентеральне харчування;
- 5) проведення гемодіалізу;
- 6) хронічна ниркова недостатність (ШКФ <30 мл/хв);
- 7) цукровий діабет у стадії декомпенсації;
- 8) панкреонекроз;
- 9) проведення абдомінальних хірургічних втручань;
- 10) нейтропенія;
- 11) трансплантація органів;
- 12) проведення імуносупресивної терапії;

Таблиця 3. Примірна оцінка профілю безпеки АМП

| АМП | Типові побічні реакції | Рідкісні небезпечні для життя реакції | Екологічні реакції або вплив на резистентність | Заходи контролю і профілактики |
|--|---|--|--|---|
| β-лактами: пеніциліни, цефалоспори, карбапенеми | Диспепсія, кропив'янка | Анафілактичний шок, набряк Квінке | Кандидоз порожнини рота і/або вагінальний кандидоз | Анамнез |
| β-лактами: амоксицилін/клавуланова кислота | Псевдоалергічні реакції (плями-сто-папульозний висип), діарея, транзиторне підвищення рівня трансаміназ, холестатичний гепатит | | | Контроль рівнів печінкових ферментів: АлАТ, АсАТ, ЛФ |
| β-лактами: цефалоспори III-IV покоління | Діарея, флебіт при в/в введенні; цефтріаксон – псевдохолелітаз | Гемолітична анемія; цефтріаксон – панцитопенія та гемолітична анемія; цефепім – енцефалопатія, панцитопенія, гострий інтерстиційний нефрит | Селекція продуцентів β-лактамаз розширеного спектра, антибіотикасоційована діарея і псевдомембранозний коліт | При виникненні діареї – дослідження калу на токсини А і В <i>Clostridium difficile</i> . Контроль рівня креатиніну та білірубину в плазмі крові, загального аналізу крові |
| β-лактами: карбеніцилін, тікарцилін / клавуланова кислота, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам | Діарея, флебіт при в/в введенні | Порушення згортання крові, ризик кровотеч при хірургічному втручанні | Селекція продуцентів β-лактамаз розширеного спектра, антибіотикасоційована діарея і псевдомембранозний коліт | Контроль показників згортання крові: тромбоцити, час згортання, МНВ |
| β-лактами: антипсевдомонадні карбапенеми – доріпенем, іміпенем, меропенем | Діарея | Судоми, епілептичні напади при захворюваннях ЦНС, черепно-мозковій травмі, епілепсії (іміпенем) | Селекція полірезистентних штамів <i>P. aeruginosa</i> | За відсутності ризику <i>P. aeruginosa</i> необхідно використовувати ертапенем. Доріпенему властива менш виражена судомна активність проти інших карбапенемів |
| Аміноглікозиди | Запаморочення, головний біль, шум у вухах | Гостра ниркова недостатність, зниження слуху, нейросенсорна глухота, блокада нервово-м'язової передачі – взаємодія з недеполяризуючими міорелаксантами | Мікоз, кандидоз ротової порожнини | Контроль темпу діурезу, рівнів сироваткового креатиніну та калію; аудіометрія. Тривалість терапії не більше 7 днів, з обов'язковою корекцією дози за кліренсом креатиніну; припинити введення перед оперативним втручанням |
| Макроліди | Нудота, зниження апетиту, діарея, головний біль, транзиторне підвищення рівня трансаміназ, холестатичний гепатит, флебіт при в/в введенні | Пароксизмальна шлуночкова тахікардія і підвищення ризику раптової смерті (еритроміцин), некроз печінки | Селекція резистентних штамів <i>S. pneumoniae</i> і <i>Helicobacter pylori</i> | Контроль інтервалу QT і рівнів печінкових ферментів під час лікування; не призначати пацієнтам групи ризику аритмії (пацієнти похилого віку і/або із серцевими захворюваннями); не комбінувати з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT (антиаритмічні засоби, флуконазол, кетоконазол, домперідон, лоратадин, аміназин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, фторхінолони) |
| Лінкозаміди | Діарея, глосит, стоматит, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів | Лейкопенія, тромбоцитопенія, порушення нервово-м'язової передачі, анафілаксія | Антибіотикасоційована діарея і псевдомембранозний коліт | При виникненні діареї – дослідження калу на токсини А і В <i>Clostridium difficile</i> |
| Фторхінолони | Диспепсія, транзиторне підвищення рівня трансаміназ, головний біль, безсоння, тахікардія, біль і флебіт при в/в введенні, гіпо-і гіперглікемія | Токсична дія на ЦНС (судоми, галюцинації); тендітніти; пароксизмальна шлуночкова тахікардія і збільшення ризику раптової смерті (левофлоксацин, моксифлоксацин); міастенія, периферична нейропатія; тромбоцитопенія; фототоксичність; некроз печінки | Антибіотикасоційована діарея і псевдомембранозний коліт | Контроль інтервалу QT і рівнів печінкових ферментів під час лікування; не призначати пацієнтам групи ризику розвитку аритмії (пацієнти похилого віку і/або із серцевими захворюваннями); не комбінувати з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT (антиаритмічні засоби, флуконазол, кетоконазол, домперідон, лоратадин, аміназин, флуоксетин, галоперидол, дроперидол, макроліди); не поєднувати з теофіліном (ципрофлоксацин) і не призначати пацієнтам із судомами в анамнезі |
| Ванкомицин | Висип, підвищення температури тіла, дозозалежна тромбоцитопенія, нейтропенія | Гостра ниркова недостатність; гістамінові реакції при в/в введенні (синдром червоної людини) з тахікардією, зниженням артеріального тиску і можливою ішемією міокарда | | Повільна в/в інфузія (не менше години); контроль діурезу і креатиніну; корекція дози за кліренсом креатиніну; не призначати з нефротоксичними засобами і петльовими діуретиками |
| Даптоміцин | Тромбоцитопенія | Міопатія, еозинофільна пневмонія | | Контроль КФК при застосуванні >7 днів; при появі або погіршенні симптомів ураження легень – КТ |
| Лінезолід | Диспепсія, порушення смаку, зміна кольору язика, головний біль, безсоння, транзиторне підвищення рівня трансаміназ | Тромбоцитопенія, периферична нейропатія, нейропатія зорового нерва | | Не застосовувати понад 28 днів; контроль вмісту тромбоцитів; є інгібітором MAO – не призначати разом із псевдоєфедрином, адреналіном, допаміном, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну |
| Доксициклін | Ерозії та виразки стравоходу при пероральному прийомі лікарської форми гідрохлориду доксицикліну, нудота | Фотосенсибілізація | | При пероральному прийомі рекомендовано використовувати моногідрат доксицикліну у вигляді таблеток, капсули запивати великою кількістю води |
| Тайгециклін | Нудота, блювання | Гострий панкреатит, фототоксичність | | |
| Поліміксин В | Нудота, блювання, парестезії, оніміння рук, нечіткість зору, роздратованість, атаксія | Гостра ниркова недостатність, нейротоксичність (порушення свідомості, блокада нервово-м'язової передачі з дихальною недостатністю, зупинка дихання) | | Контроль діурезу і креатиніну, корекція дози за кліренсом креатиніну; не призначати з нефротоксичними засобами |
| Метронідазол | Металічний присмак у роті, нудота; дисульфірамоподібний ефект (антабусна реакція) | Гепатит, нейротоксичність (периферична нейропатія, нейропатія зорового нерва) | | Заборона вживання алкоголю, контроль рівнів трансаміназ |
| Нітрофурані | Диспепсія, гастралгія, запаморочення, головний біль, висип, транзиторне підвищення рівня трансаміназ | Гепатит, нейротоксичність, інтерстиціальний пневмоніт із підвищенням температури тіла та еозинофілією, бронхоспазм, гемолітична анемія | | При появі або погіршенні симптомів ураження легень – КТ |
| Ко-тримоксазол | Диспепсія, порушення смаку, головний біль, безсоння, висип, зміна забарвлення язика, транзиторне підвищення трансаміназ, кристалурія, підвищення температури тіла | Синдроми Стівена–Джонсона і Лайелла, гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія, геморагічний васкуліт, фототоксичність | | При довготривалому прийомі слід контролювати вміст гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, трансаміназ |
| Рифампіцин | Помаранчеве забарвлення сечі, поту, сліз, підвищення температури тіла, міалгії, артралгії | Інтерстиціальний нефрит | | Ризик лікарської взаємодії з багатьма засобами; контроль аналізу сечі |
| Флуконазол | Диспепсія, транзиторне підвищення рівня трансаміназ, головний біль, порушення зору, тремор, випадіння волосся | Холестатичний гепатит, судоми, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, подовження інтервалу QT | | При довготривалому прийомі контроль рівнів АлАТ, АсАТ, ЛФ, білірубину, тромбоцитів, лейкоцитів |
| Ітраконазол | Нудота, біль у животі, алопеція, порушення менструального циклу | Анафілактичний шок, серцева недостатність, гіпокаліємія, гостра печінкова недостатність | | Контроль рівнів печінкових ферментів і калію |
| Вориконазол | Підвищення температури тіла, периферичні набряки, нудота, блювання, діарея, болі в животі, головний біль, висип | Грипоподібний синдром, гематотоксичні реакції, гіпокаліємія, гіпоглікемія, порушення свідомості, депресія, тривога, тремор, фототоксичність, набряк обличчя, пурпура, порушення зору | | Контроль загального аналізу крові, рівнів калію, глюкози крові |
| Каспифунгін | Підвищення температури тіла, лихоманка, головний біль, блювання, діарея, зворотна тромбоцитопенія | | | Ризик лікарської взаємодії з багатьма засобами |
| Мікафунгін | Нудота, блювання, головний біль, транзиторне підвищення рівня трансаміназ | Гепатит, гостра ниркова недостатність | | При довготривалому прийомі контроль рівнів печінкових ферментів, креатиніну |
| Анідулафунгін | Нудота, блювання, головний біль | | | |

Примітки. АлАТ – аланінамінотрансфераза; АсАТ – аспаратамінотрансфераза; ЛФ – лужна фосфатаза; КФК – креатинфосфокіназа; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; КТ – комп'ютерна томографія; MAO – моноаміноксидаза; в/в – внутрішньовенний.

Продовження на стор. 22.

Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів із лікувальною та профілактичною метою»

Продовження. Початок на стор. 3.

- 13) онкологічні хвороби, клінічний перебіг яких супроводжується імуносупресією;
 - 14) проведення променевої терапії;
 - 15) опікова хвороба;
 - 16) трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.
9. Профілактичне призначення антифунгальних лікарських засобів пацієнтам, які отримують антибіотикотерапію, за відсутності чинників ризику розвитку інвазивного кандидозу заборонено.
10. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, протягом застосування антифунгальних засобів необхідно щоденно контролювати стан пацієнта з метою оцінки клінічної ефективності лікування, реєстрації можливих побічних реакцій і визначення оптимальної тривалості лікування.
11. При встановленні альтернативного або скасування діагнозу мікозу необхідно припинити призначення антифунгального лікарського засобу.
12. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, антифунгальну терапію слід проводити одночасно з проведенням хірургічного контролю джерела грибкової інфекції (за необхідності):
- 1) хірургічне розкриття і дренивання вогнища грибкової інфекції;
 - 2) видалення інфікованого судинного катетера (венозного периферійного / центрального, артеріального), уретрального катетера, шунта, дренажа, імпланту (наприклад, ендпротез суглоба, ортопедична конструкція, серцеві клапани, кардіовертер-дефібрилятор, електродів, косметичних імплантів, венозного порта);
 - 3) аспірація та санація вогнища грибкової інфекції.
13. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, лікуючому лікарю при первинному призначенні антифунгального лікарського засобу пацієнту парентерально рекомендовано передбачити можливість дескалації антифунгальної терапії (наприклад, обрати антифунгальний лікарський засіб, який має лікарські форми для парентерального і перорального прийому).
14. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, з метою профілактики інвазивного мікозу використання полієнових антифунгальних засобів, які не адсорбуються в ШКТ (наприклад, ністатин і натаміцин), флуконазолу в добовій дозі <400 мг та перорального кетоконазолу не рекомендовано.
15. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, емпіричне призначення азолів або ехінокандинів рекомендовано за наявності в пацієнта з нейтропенією рефрактерної до антимікробної терапії лихоманки.
16. У ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, у пацієнтів без нейтропенії показаннями для емпіричної антифунгальної терапії (ехінокандини, флуконазол (якщо він не використовувався з профілактичною метою), позаконазол) є такі клінічні стани/симптоми:
- 1) підвищення температури тіла невідомої етіології понад 4 доби та відсутність ефекту від емпіричної антимікробної терапії;
 - 2) поширена колонізація *Candida spp.* (≥3 локуси);
 - 3) наявність ≥2 факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу.

Коментар робочої групи:

Призначення антифунгальних препаратів у новонароджених із профілактичною і лікувальною метою проводиться відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги

VI. Контроль за побічними реакціями

1. Побічні реакції, характерні для АМП (профіль безпеки), клінічна ефективність, а також активність щодо мікроорганізмів складають перелік ключових чинників, що впливають на вибір раціональної антимікробної терапії. Примірна оцінка профілю безпеки АМП наведена в таблиці 3.
2. Побічні реакції на введення АМП за поширеністю шкоди поділяють на:
 - 1) загально-екологічні – індукція АМП (наприклад, селекція бактерій ESBL на тлі поширеного використання цефалоспоринов III покоління, поява MRSA тлі використання фторхінолонів, селекція штамів *P. aeruginosa* з АМП у разі використання антипсевдомонадних карбапенемів, виникнення інфекції *C. difficile*), що, своєю чергою, у майбутньому може зашкодити іншим особам;
 - 2) індивідуальні – побічні реакції, які були виявлені або є ризик їх появи в певного пацієнта.
3. Побічні реакції на введення АМП за часом та умовами виникнення поділяються на:
 - 1) тип А – передбачувані та залежні від дози побічні реакції, що зникають після припинення введення лікарського засобу або зменшення його дози. Такі побічні реакції можуть виникати в пацієнтів із варіабельними параметрами фармакокінетики (новонароджені, пацієнти з ожирінням/кахексією/гіпопротеїнемією чи з печінковою/нирковою недостатністю) та за умови призначення АМП з вузьким терапевтичним індексом. Такі АМП часто спричиняють прояви органотоксичності (наприклад, нейро-, гепато-, нефротоксичність) і потребують проведення ТЛМ;
 - 2) тип В – непередбачувані рідкісні та незалежні від дози побічні реакції (наприклад, реакції гіперчутливості на введення β-лактамів, розвиток тендинітів унаслідок прийому фторхінолонів). Прояви побічних реакцій типу В можуть зберігатися після припинення введення лікарського засобу або зменшення його 32-ї дози. Пацієнтам, які мали в анамнезі прояви таких побічних реакцій, необхідно уникати вводити відповідні лікарські засоби в майбутньому;
 - 3) тип С – довготривалі побічні реакції, клінічні прояви яких зберігаються тривалий час після припинення введення лікарського засобу (наприклад, лейкопенія після прийому хлорамфеніколу);
 - 4) тип D – побічні реакції, що виникають через деякий час після прийому лікарського засобу (наприклад, канцерогенні чи тератогенні), що ускладнює встановлення причинно-наслідкового зв'язку;
 - 5) тип Е – побічні реакції, що виникають у зв'язку з припиненням введення лікарського засобу;
 - 6) тип F – невдача лікування, що пов'язана зі зміною чутливості мікроорганізму до призначеного АМП (розвиток АМП); сумісний прийом АМП з іншими лікарськими засобами, що впливають на фармакокінетичний профіль призначеного АМП;

дозування АМП, що призводить до досягнення субтерапевтичних плазмових/тканинних концентрацій;

7) тип G – побічні реакції, що пов'язані з розвитком незворотних генетичних мутацій в осіб, які приймали лікарський засіб.

4. Лікуючий лікар проводить активне виявлення ознак побічної реакції на введення АМП відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

5. Реєстрація та звітування щодо побічних реакцій при використанні АМП проводяться відповідно до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду доступна за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

6. За наявності в анамнезі пацієнта підтвердженої тяжкої реакції гіперчутливості на введення АМП (або підозри на наявність причинно-наслідкового зв'язку між розвитком тяжкої реакції гіперчутливості та введенням АМП), лікуючий лікар:

1) вносить відомості про минулу (підозрювану) тяжку реакцію гіперчутливості до медичної або амбулаторної карти. Відомості мають містити вичерпну інформацію про минулу (підозрювану) тяжку реакцію гіперчутливості, а саме:

- МНН та торгову назву АМП, дозування та шлях введення, опис минулої (підозрюваної) тяжкої реакції гіперчутливості, мету призначення АМП;

- дату, час і тривалість минулої (підозрюваної) тяжкої реакції гіперчутливості, кількість введених доз перед початком минулої (підозрюваної) тяжкої реакції гіперчутливості, дані щодо потреби в госпіталізації, джерело інформації про минулу (підозрювану) тяжку реакцію гіперчутливості;

2) попереджає про минулу (підозрювану) тяжку реакцію гіперчутливості в пацієнта медичних працівників, які залучені до призначення/введення АМП пацієнтові;

3) надає рекомендації пацієнтові, його родичам / законним опікунам щодо доцільності проведення подальшого обстеження та консультації з лікарем-імунологом / алергологом і/або специфічної десенсибілізації і/або уникнення введення підозрюваного АМП (насамперед β-лактамів антибактеріальних препаратів) у майбутньому;

4) розглядає доцільність призначення альтернативного АМП з іншого класу.

7. До тяжких реакцій гіперчутливості на введення β-лактамів антибактеріального препарату належать:

- 1) синдром Стівенса – Джонсона;
- 2) синдром Лайєлла (токсичний епідермальний синдром);
- 3) сироваткова хвороба;
- 4) гострий інтерстиційний нефрит;
- 5) гемолітична анемія;
- 6) DRESS-синдром (шкірний висип, еозинофілія та системні прояви, що пов'язані з прийомом лікарського засобу).

8. За наявності в анамнезі пацієнта тяжкої реакції гіперчутливості негайного типу (IgE-опосередкованої: поширеної кропив'янки, ангіоневротичного набряку, ларингоспазму, бронхоспазму, гіпотензії, колапсу або анафілаксії) на введення пеніциліну необхідно уникати призначення пеніцилінів/цефалоспоринов і розглянути доцільність призначення не β-лактамів антибактеріальних препаратів, або азтреонаму, або карбапенемів.

9. За наявності в анамнезі пацієнта реакції гіперчутливості негайного типу середньої тяжкості (IgE-опосередкованої: непоширеної кропив'янки або іншого висипу без системних проявів) на введення пеніциліну необхідно уникати призначення пеніцилінів і розглянути доцільність призначення цефалоспоринов, або карбапенемів, або азтреонаму. Необхідно уникати призначення цефалексину і цефаклору пацієнтам із відомою алергією на амоксицилін або ампіцилін.

10. За наявності в анамнезі пацієнта тяжкої реакції гіперчутливості сповільненого типу (T-лімфоцит-опосередкованої: тяжкі шкірні прояви або прояви інтерстиційного нефриту) на введення пеніциліну необхідно уникати призначення пеніцилінів/цефалоспоринов і розглянути доцільність призначення не β-лактамів антибактеріальних препаратів, або азтреонаму, або карбапенемів. Необхідно уникати проведення специфічної десенсибілізації та внутрішньошкірних проб (прик-тест).

11. За наявності в анамнезі пацієнта реакції гіперчутливості сповільненого типу середньої тяжкості (T-лімфоцит-опосередкованої: макуло-папулярний висип без системних проявів і залучення внутрішніх органів) на введення пеніциліну необхідно уникати призначення пеніцилінів і розглянути доцільність призначення цефалоспоринов, або азтреонаму, або карбапенемів.

12. За наявності в анамнезі пацієнта імуноопосередкованої реакції гіперчутливості на введення пеніциліну/цефалоспоринов слід уникати призначення всіх β-лактамів антибактеріальних препаратів і розглянути доцільність призначення азтреонаму.

13. За наявності в анамнезі пацієнта даних щодо реакції гіперчутливості на азтреонам або цефтазидим вводити цефтазидим або азтреонам (відповідно) пацієнту не рекомендовано внаслідок ризику розвитку перехресної реакції гіперчутливості.

14. За наявності в анамнезі пацієнта неімуноопосередкованої реакції гіперчутливості на введення пеніциліну введення пеніциліну та інших β-лактамів антибактеріальних препаратів є безпечним, зважаючи на низьку (<2%) перехресну реактивність.

15. Пацієнти, які в минулому не мали жодних проявів гіперчутливості на введення β-лактамів антибактеріальних препаратів або мали легкі прояви гіперчутливості, а саме шкірний висип без системних проявів, не потребують проведення діагностичного внутрішньошкірного введення антибактеріальних препаратів (шкірний прик-тест).

16. Пацієнтам, які в минулому на введення β-лактамів антибактеріальних препаратів мали тяжкі прояви гіперчутливості, а саме DRESS-синдром, синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла (токсичний епідермальний синдром), проведення діагностичного внутрішньошкірного введення антибактеріальних препаратів (шкірний прик-тест) заборонено.

Повний текст Стандарту тут:

<https://www.dec.gov.ua/mtd/racjonalne-zastosuvannya-antibakterialnyh-i-antifungalnyh-preparativ-z-likuvальноu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх друкованих видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!



2023

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препаратів;
- Сучасна елітка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції.

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові семінари;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **PHILIPS** **Medlab**

БАР'ЄР ВИСТАВКИ:

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **ГМ-ЕКСПО**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел: (032) 2948112, 2948113

www.golekpro.com.ua/golemed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

АНОНС



**V НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
З ІМУНОЛОГІЇ, АЛЕРГОЛОГІЇ
ТА ІНФЕКТОЛОГІЇ**

**27-29 вересня, м. Полтава
online**



Конгрес відбудеться на базі Полтавського державного медичного університету

РЕСПІРАТОРНІ ЧИТАННЯ 2023

15-16 БЕРЕЗНЯ 2023 ДНІПРО

online



НІКСАР®

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

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹



6 – 11 років ^{1,+}

10 МГ НА ДОБУ¹

20 МГ НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу для дітей (10 мг ^{1,+}), підлітків та дорослих (20 мг ^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної 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 середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 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. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. + для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-003-2022_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI