



Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

№ 3 (68) 2024 р.
 12 750 примірників
 Передплатний індекс 37631



Доктор медичних наук,
 професор

Ольга Голубовська

Сезон респіраторних
 інфекцій:
 що треба пам'ятати
 лікарям-практикам

Читайте на сторінці 10



Професор медицини

Giorgio Canonica

Вплив алергійного
 ринокон'юнктивіту
 на якість життя пацієнтів

Читайте на сторінці 22



Кандидат медичних наук

Едуард Ходош

Тадеуш Рейхштейн:
 від погромів –
 до кортизону, вітаміну С
 і відкриття
 глюкокортикоїдів

Читайте на сторінці 28



Зарубіжні
 рекомендації

Рекомендації з atopічного
 дерматиту 2023,
 засновані на принципах
 GRADE та Інституту
 медицини

Читайте на сторінці 18



Міжнародні
 рекомендації

Рекомендації
 ERS/ESICM/ESCMID/ALAT
 щодо лікування
 негоспітальної пневмонії
 тяжкого ступеня

Читайте на сторінці 6

Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ
 ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

Показання*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

Спосіб застосування та дози

Діти від 2 до 6 років: 5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу

Дорослі та діти старші 6 років: 20 крапель (5 мг) або 1 таблетка 1 раз на добу



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: підвищена чутливість до левоцетиризину або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



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!



Роль і характеристики антигістамінних препаратів у довготривалому контролі хронічної кропив'янки

Хронічна кропив'янка (ХК) – поширене захворювання [1], яке вражає людей різного віку в усьому світі. Загалом воно має різну тривалість перебігу, зазвичай – це кілька років [2]. ХК має значний негативний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям [3], такий самий або більший за той, що чинять псоріаз помірного чи важкого ступеня [4], atopічний дерматит, астма і тяжка ішемічна хвороба серця, що потребує аортокоронарного шунтування [3, 5-8]. Крім того, ХК суттєво впливає на успішність у навчанні і робочу активність, а також пов'язана зі значним тягарем для медичних ресурсів систем охорони здоров'я, витратами на лікування та іншими прямими і непрямими негативними наслідками для суспільства [9, 10].

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, лікування кропив'янки, неседативні антигістамінні препарати II покоління, левоцетиризин.

Хронічна кропив'янка маніфестує як хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК), що характеризується спонтанною появою симптомів без певного тригера, або як хронічна індуквана кропив'янка (ХІК), коли симптоми зумовлені специфічними механічними чи фізичними чинниками, вплив яких повторюється – тертя, тепло, холод, сонячне світло, тиск, фізичні навантаження або вібрація [11].

ХСК клінічно характеризується рецидивними уртикаріями і/або ангіоневротичним набряком, вираженим свербіжем шкірних елементів, які персистують щонайменше 6 тижнів. Причини захворювання зазвичай залишаються невідомими. Вважають, що ХСК уражає 0,5-1% загальної популяції і частіше спостерігається в дорослих, ніж у дітей. Співвідношення жінок і чоловіків, які страждають на цей вид кропив'янки, становить 2:1 [12].

Клітинні та молекулярні механізми, що лежать в основі ХСК, досі остаточно незрозумілі, хоча існують докази участі базофілів і опасистих клітин у патогенезі розвитку симптомів захворювання. Гістамін та інші медіатори опасистих клітин (фактор активації тромбоцитів, цитокіни, протеази, кініни) є основними медіаторами цього процесу [13]. Хронічний перебіг ХСК та відсутність чітко визначеної етіології значним чином впливають на якість життя пацієнтів, його фізичної, емоційної і соціальної складових.

Глобальні стратегії лікування ХСК

Міжнародні керівництва з лікування ХСК пропонують індивідуалізований підхід до лікування, який передбачає такі стратегії:

1. Виключення диференційних діагнозів.
2. Дослідження причин шляхом виявлення можливих аутоімунних маркерів ХСК.
3. Виявлення можливих тригерів, таких як стрес і прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).
4. Виявлення супутніх захворювань, таких як системний червоний вовчак (СЧВ) або інші аутоімунні хвороби.
5. Виявлення таких наслідків ХСК, як тривога, депресія, втома, сексуальна, когнітивна дисфункція та розлади сну.
6. Виявлення можливих біомаркерів захворювання та предикторів відповіді на лікування.
7. Моніторинг активності захворювання, його впливу на якість життя за допомогою таких інструментів: шкала оцінки активності кропив'янки (Urticaria Activity Score, UAS), тижневий показник активності кропив'янки (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7), шкала оцінки активності ангіоневротичного набряку (Angioedema Activity Score, AAS), тест контролю симптомів кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT) та інших [40].

Основні принципи лікування ХСК

Основною метою менеджменту пацієнтів із ХСК є лікування захворювання до повного зникнення симптомів. Терапія має бути максимально ефективною і безпечною, що дає змогу досягти показника UAS7 на рівні 0, повного контролю захворювання та нормалізації якості життя.

Оптимальний терапевтичний підхід до лікування пацієнтів із ХСК має охоплювати:

- пошук і, за можливості, елімінацію основних причин захворювання;
- уникнення впливу провокувальних факторів;
- індукування толерантності;
- фармакологічне лікування для запобігання вивільненню медіаторів мастоцитів і/або дії останніх.

Під час менеджменту пацієнтів треба використовувати методику «крок вверх – крок вниз» з метою корекції алгоритму лікування відповідно до перебігу захворювання за принципом «оцінка, корекція, дія, повторна оцінка» (рис. 1). Пацієнти потребують адекватного консультування щодо безперервного лікування і використання валідованих показників результатів, про які вони повідомляють (PROMs), особливо UAS [22].

Місце антигістамінних препаратів у довготривалій терапії ХСК

Відтоді як гістамін було визнано основним медіатором, що вивільняється з опасистих клітин при їх активації, антигістамінні препарати (АГП) є першим вибором фармакологічного лікування кропив'янки.

Лікування за допомогою АГП проводять відповідно до принципу «стільки, скільки потрібно, і якомога менше», з урахуванням активності та контролю захворювання [14]. Метою лікування є безпервне та безпечне лікування з повним контролем симптомів і стійкою нульовою активністю захворювання.

Усі міжнародні та національні настанови [11, 15-18] рекомендують починати лікування ХСК з АГП II покоління (рис. 2). Однак стандартні дози АГП II покоління можуть бути недостатніми приблизно у 60% пацієнтів [9], і в цьому разі сучасні настанови рекомендують збільшувати їх дозу до чотирьох разів порівняно зі стандартною [11, 15, 16]. Призначення АГП у високих дозах забезпечує контроль симптомів ще в 63% [19] і є безпечним із точки зору вищезазначених побічних ефектів, за винятком підвищеного ризику розвитку сонливості для деяких препаратів порівняно з лікуванням у стандартних дозах [20].

Оскільки перебіг ХСК може бути доволі тривалим – від місяців до років, застосування АГП, відповідно, також може тривати місяці й роки, іноді навіть у підвищених дозах, і щоб тримати симптоми захворювання під контролем, головна роль у довготривалому лікуванні ХСК належить саме сучасним неседативним АГП. До препаратів цієї групи існують певні вимоги щодо їхньої ефективності і безпеки, які було сформульовано Європейською академією алергії і клінічної імунології (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI) в погоджувальному документі «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA). Назвемо основні з цих вимог:

- селективна блокада H_1 -рецепторів;
- виражений антиалергійний ефект;
- швидке настання клінічного ефекту;
- значна тривалість дії (протягом 24 год);
- відсутність тахіфілаксії;
- відсутність клінічно значущих взаємодій з їжею та лікарськими препаратами [21].

Ефективність і безпеку більшості сучасних неседативних АГП II покоління було доведено в рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із ХСК. Отримані дані підтверджують доцільність і ефективність застосування таких препаратів – левоцетиризину, цетиризину, дезлоратадину, біластину, фексофенадину, лоратадину і рупатадину [23].

Огляд ефективності і безпеки застосування левоцетиризину в лікуванні кропив'янки

Левоцетиризин – селективний H_1 -антагоніст, активний стабільний R-енантіомер, або активний ізомер рацемату цетиризину. Його невеликий об'єм розподілу, менший навіть, ніж у цетиризину, забезпечує кращу безпеку завдяки мінімальному проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр і низькому зв'язуванню з церебральними рецепторами.

Об'єм розподілу є дуже важливою характеристикою дії для АГП і має велике значення в лікуванні алергічних захворювань. Об'єм розподілу препарату характеризує міру захоплення препарату тканинами з плазми (сироватки) крові, тобто ступінь проникнення препарату з крові та позаклітинної речовини у тканини і створення його депо в органах. Оскільки АГП, як правило, необхідно приймати тривалий час, важливим є безпечність такого тривалого застосування препаратів і щоб вони не накопичувались у тканинах. Так, якщо умовний об'єм розподілу становить менше ніж 0,6 л/кг, лікарський засіб розподіляється

Продовження на стор. 4.

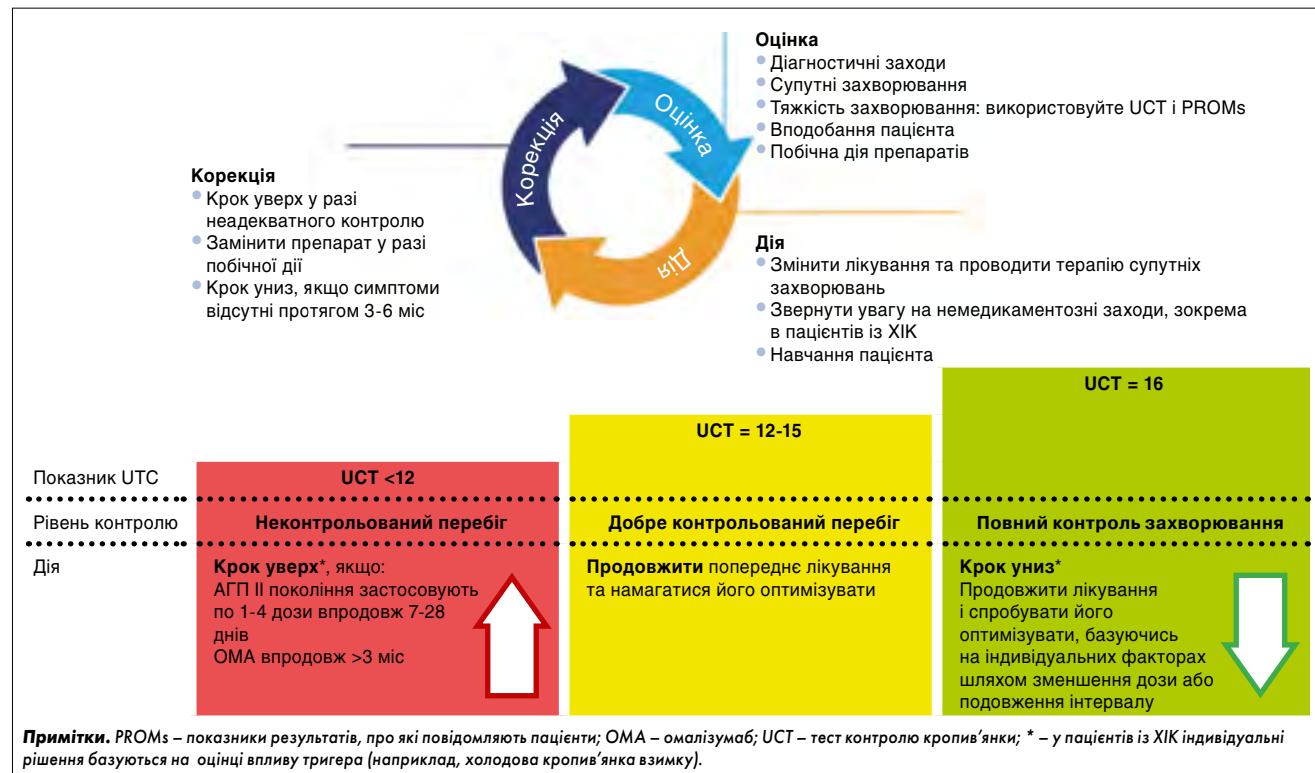


Рис. 1. ХК: терапевтичні рішення і корекція лікування [22]

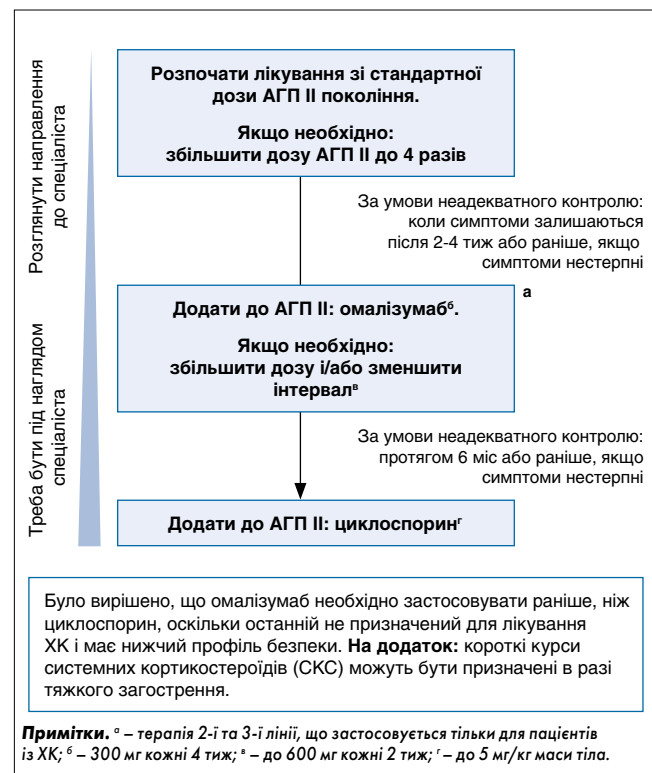


Рис. 2. Алгоритм лікування ХК (консенсус >70%) [22]

Роль і характеристики антигістамінних препаратів у довготривалому контролі хронічної кропив'янки

Продовження. Початок на стор. 3.

в позаклітинних структурах, в яких містяться H_1 -рецептори гістаміну, та діє на запальні клітини, такі як опасисті клітини, еозинофіли, базофіли тощо.

При вищих показниках умовного об'ємного розподілу АГП потрапляють у внутрішньоклітинні структури, які не мають H_1 -рецепторів. Саме тому безпечність АГП визначають у тому числі завдяки низькому об'єму розподілу, адже вони мають: мінімальну і залежну від дози клітинну і органну токсичність; мінімальну індивідуальну варіабельність терапевтичного ефекту; низьку вірогідність небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами, які розподіляються в різних тканинних, органних, клітинних структурах; не акумулюються в життєво важливих органах, зокрема в серці і печінці, а тому потенційно мають хорошу переносимість і високу безпечність. До АГП із мінімальним об'ємним розподілом і належить левоцетиризин, цей показник для нього становить 0,4 л/кг, для порівняння – цетиризин має 0,5 л/кг, фексофенадин – 5,40 л/кг, дезлоратадин – 49 л/кг, лоратадин – 119 л/кг, біластин – 1,29 л/кг [46].

Левоцетиризин має вдвічі більшу спорідненість до H_1 -рецепторів порівняно з цетиризином, і його ефективність як АГП було продемонстровано в рамках клінічних досліджень з індукованими гістаміном уртикаріями і гіперемією [24].

Раніше проводили клінічне дослідження, в якому порівнювали ефективність левоцетиризину в дозі 5 мг з іншими АГП в їхніх терапевтичних дозах щодо індукованих гістаміном шкірних реакцій у здорових добровольців чоловічої статі, зокрема фексофенадином 180 мг, лоратадином 10 мг і дезлоратадином. У результаті оцінки анти- H_1 -активності протягом 24 год було продемонстровано, що левоцетиризин найактивніше пригнічував гістамін-індуковану реактивність шкіри, крім того, левоцетиризин перевершував ефективність інших АГП, оскільки забезпечував значний триваліший рівень пригнічення [25, 26].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні Nicole Schoerke та співавт. [41] порівнювали інгібувальний ефект однієї дози левоцетиризину (5 мг) і двох доз фексофенадину (60 мг), застосованих з інтервалом 12 год, щодо гістамін-індукованих реакцій шкіри у здорових добровольців. Окрім того, що левоцетиризин ефективніше за фексофенадин інгібував шкірні прояви та свербіж ($p < 0,005$), він мав швидший початок дії (30-90 хв порівняно з 2 год), коротший час досягнення максимального ефекту (3-4 год порівняно з 3-6 год) та довшу тривалість дії (щонайменше 24 год проти ~12 год) у порівнянні з фексофенадином. Рівні левоцетиризину в плазмі крові підвищувалися швидше, досягали вищих значень, були більш стабільними і знижувалися повільніше, ніж рівні фексофенадину.

У дослідженні Gandon та Allain [27] оцінювали вплив левоцетиризину в дозі 5 мг після одноразового і багаторазового прийому на психометричні та когнітивні функції людини порівняно з плацебо, використовуючи тест критичної частоти злиття миготінь (critical flicker fusion test, CFFT) – оцінки ступеня стомлюваності зорової системи. Крім того, оцінювали вторинні цілі, зокрема вплив на лінійку тестів, у тому числі час реакції на вибір, коливання тіла, а також на спроможність навчальної пам'яті, додатково визначали суб'єктивне сприйняття змін настрою і пильність. Було виявлено, що левоцетиризин не чинить жодного шкідливого впливу на когнітивні та психометричні функції порівняно з плацебо.

Серед численних досліджень із вивчення ефективності та безпеки застосування левоцетиризину при ХСК були такі, що продемонстрували значну перевагу стандартної дози сучасних неседативних АГП II покоління над плацебо; два дослідження показали ефективність і безпеку левоцетиризину в дозі 5 мг 1 раз на добу проти плацебо при лікуванні ХСК [28, 29]. Серед досліджень, де було продемонстровано статистично порівнянну користь різних АГП II покоління у стандартних дозах, два дослідження показали, що левоцетиризин у дозі 5 мг за показниками ефективності і безпеки зрівняний із біластином у дозі 20 мг 1 раз на добу [30, 31].

Підвищені дози левоцетиризину в лікуванні ХСК

Як уже зазначалося вище, стандартних доз неседативних АГП II покоління не завжди вистачає для повного контролю симптомів ХСК. У низці досліджень вивчали ефективність і безпеку застосування левоцетиризину в підвищених дозах.

Godse та співавт. [32] виявили, що левоцетиризин був ефективнішим при збільшенні дози. Автори провели

одноцентрове нерандомізоване неконтрольоване клінічне дослідження, у рамках якого 20 пацієнтів із ХСК протягом 4 тиж приймали левоцетиризин у дозах 5 мг, 10 мг або 20 мг на добу, дозу підвищували протягом перших 2 тиж залежно від ступеня контролю симптомів захворювання. Автори реєстрували показники UAS на 0-й день, 2-й та 4-й тиждень. Відсоток пацієнтів, які досягли контролю ХСК при прийомі 5 мг, 10 мг та 20 мг, становив, відповідно, 60%, 30% і 10%, де лише 10% пацієнтів для досягнення контролю захворювання потребували 4-разового збільшення дози левоцетиризину. Серед побічних ефектів були легка седация у 2 пацієнтів, які приймали 10 мг і 20 мг левоцетиризину.

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні Staevska та співавт. [33] проаналізували ефективність підвищення доз левоцетиризину і дезлоратадину, якщо при застосуванні стандартних терапевтичних контроль ХСК не було досягнуто. У випробуванні взяли участь 80 пацієнтів із ХСК, яка тяжко лікується. Учасників було порівну розділено на 2 групи для прийому одного з двох АГП. Початкова доза левоцетиризину/дезлоратадину становила 5 мг, її збільшували щотижня до 10 і 20 мг, якщо симптоми не контролювалися. Тринадцять пацієнтів позбулися симптомів при прийомі 5 мг АГП (9 осіб із групи левоцетиризину проти 4 з групи дезлоратадину) порівняно з 28 пацієнтами, які приймали вищі дози 10 мг (8/7) та 20 мг (5/1). З 28 пацієнтів, які не реагували на 20 мг дезлоратадину, 7 пацієнтів позбулися симптомів при прийомі 20 мг левоцетиризину. Збільшення дози АГП поліпшувало якість життя, але не посилювало сонливості – 75% пацієнтів не відчували сонливості, а пацієнти, які приймали 20 мг, не повідомляли про більшу сонливість, ніж при прийомі нижчих доз. Серйозних або тяжких побічних ефектів, які б потребували припинення лікування, не спостерігалося при застосуванні жодного з препаратів.

Аналіз впливу лікування на дискомфорт, спричинений кропив'янкою, показав значну індивідуальну гетерогенність відповіді на АГП: приблизно 15% пацієнтів добре відповідали, 10% – не відповідали, і приблизно 75% відповідали на вищі за випадний дози АГП. Отже, збільшення дози левоцетиризину в 4 рази поліпшує симптоми ХСК без шкоди для безпеки приблизно у 3/4 пацієнтів із ХСК, яка тяжко лікується.

Додаткові ефекти підвищених доз левоцетиризину при ХСК

Останнім часом публікується все більше статей щодо того, як окремі цитокіни, біологічно активні речовини чи певні сигнальні шляхи / молекули залучені в механізми ХСК і можуть слугувати маркером ефективності або додатковим механізмом лікувального впливу АГП. Існують такі дослідження і щодо левоцетиризину.

У клінічному випробуванні X. Huang та співавт. [34] вивчали ефективність левоцетиризину при рефрактерній до лікування ХСК і вплив підвищеної дози препарату на рівень інозитолтрифосфату (ІЗФ) в сироватці крові. ІЗФ є сигнальною молекулою і сприяє дегрануляції опасистих клітин через певні шляхи передачі сигналу. Попередні дослідження показали, що зв'язування алергенів із високоафінним рецептором IgE (FcεR1) в опасистих клітинах лінії RBL-2H3 призводить до тирозинового фосфорильовання рецептора γ -субодиниці, тим самим активуючи каскад сигнальних молекул, у тому числі фосфоліпазу C, яка в подальшому гідролізує фосфатиділінозитол біфосфат з утворенням ІЗФ та діацилгліцеролу [35-38]. Зв'язування ІЗФ зі специфічними рецепторами може підвищувати рівень внутрішньоклітинного кальцію та зумовлювати дегрануляцію опасистих клітин і вивільнення гістаміну, що клінічно призводить до алергічної реакції [39].

Відповідно до всіх сучасних рекомендацій із лікування ХСК препаратами вибору при ХСК є неседативні АГП II покоління в стандартній дозі або, за відсутності ефекту протягом 2-4 тиж, у дозі, збільшеній до 4 разів від стандартної [22].

Досліджень ролі ІЗФ у патогенезі ХСК на сьогодні не проводили, отже, у рамках цього дослідження обрали сучасний неседативний АГП II покоління – левоцетиризин у дозі 15 мг/добу, що втричі перевищує загальноприйнятну дозу, і вивчали: ефективність і безпеку препарату в такій дозі в пацієнтів із ХСК і СЧВ; проводили аналіз рівня ІЗФ в сироватці крові до лікування і через 7 днів після його початку, щоб дослідити значення і роль ІЗФ в патогенезі ХСК.

На тлі лікування високими дозами левоцетиризину окрім клінічної ефективності (її загальний показник

становив 100% уже після 7 днів лікування) було також продемонстровано, що середня концентрація ІЗФ, достовірно вища до лікування, після лікування значуще знижувалась. У результаті було показано, що сироватковий рівень ІЗФ суттєво вищий у пацієнтів із ХСК проти такого у здорових осіб контрольної групи, що демонструє його залученість у патогенез захворювання.

Таким чином, левоцетиризин здатен не лише блокувати антигістамінні рецептори, а й впливати на молекулярні механізми, які спричиняють тяжкий перебіг / загострення ХСК, що є додатковим механізмом ефективного лікування тяжких форм ХСК. Щодо переносимості левоцетиризину – не було зареєстровано будь-яких значних побічних ефектів, що свідчить про задовільну безпеку застосування підвищених доз левоцетиризину для лікування ХСК.

Висновки

Сьогодні, згідно з усіма наявними рекомендаціями з лікування ХК, сучасні неседативні АГП II покоління є препаратами першої лінії для лікування ХСК, їхня ефективність і безпека завдяки відсутності седативного ефекту і селективній дії на гістамінові рецептори робить ці препарати ефективнішими для довготривалого лікування ХСК.

Одним із найбільш вивчених представників сучасних АГП II покоління є левоцетиризин, який протягом багатьох років зарекомендував себе як АГП із високим профілем ефективності і безпеки в лікуванні алергічних захворювань, зокрема ХСК. Саме зазначені характеристики ефективності і безпеки є запорукою як довготривалої успішної терапії ХСК, так і високої прихильності пацієнтів до лікування. До того ж левоцетиризин відповідає всім задекларованим вимогам до сучасних АГП, це, зокрема: селективна блокада H_1 -рецепторів [24]; виражений антиалергійний ефект [25, 26]; швидке настання клінічного ефекту [25, 26, 41]; значна тривалість дії (протягом 24 год) [41]; відсутність впливу на когнітивні функції та швидкість реакцій [27] тощо. Щодо взаємодій – дослідження з цетиризином показали, що одночасне застосування з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом або псевдоефедрином не має клінічно значущих несприятливих взаємодій. Відсутні дані щодо посилення ефекту седативних засобів при застосуванні левоцетиризину в терапевтичних дозах, але треба уникати застосування седативних засобів під час прийому препарату. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування препарату. Левоцетиризин не посилює ефект алкоголю, однак у чутливих пацієнтів одночасне застосування Алерзину та алкоголю або інших препаратів, що пригнічують функцію ЦНС, може впливати на її функцію [47]. Ба більше, левоцетиризин, один із найпоширеніших неседативних АГП II покоління для лікування ХСК [42], з точки зору ефективності та параметрів безпеки виявився кращим за деякі інші АГП II покоління, такі як лоратадин [44] і дезлоратадин [45] у стандартних дозах.

Прогрес у наукових технологіях, вивченні нових механізмів як самого захворювання, так і впливу АГП на різні ланки його патогенезу і навіть окремі ключові молекули сприятимуть більш точному, індивідуалізованому підходу до лікування пацієнтів із ХСК, а надійним та ефективним помічником у цьому будуть сучасні АГП II покоління.

Література

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. Allergy 2018; 73:1393-414.
- Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and update. Br J Dermatol 2016; 175:1153-65.
- Lewis Y, Finlay A. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 9:169-80.
- Balp MM, Khalil S, Tian H, et al. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. JEADV 2018; 32:282-90.
- Grob J, Revuz J, Ortonne J, et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. Br J Dermatol 2005; 152:289-95.
-
- Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. Allergy. 2009 Apr;64(4):596-604.

Повний список літератури – у редакції.

Підготувала Анна Артюх

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Роль і характеристики антигістамінних препаратів**у довготривалому контролі хронічної кропив'янки**

Хронічна кропив'янка (ХК) має значний негативний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Сьогодні, згідно з усіма наявними рекомендаціями з лікування ХК, сучасні неседативні АГП II покоління є препаратами першої лінії для лікування. 3-4

Діагностика, лікування і профілактика алергії на коров'яче молоко**Оновлені рекомендації Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, ESPGHAN, 2023 р.**

В оновлених рекомендаціях ESPGHAN розглянуто клінічні варіанти синдрому з боку шлунково-кишкового тракту, роль дієтичного харчування в лікуванні АКМ, вплив патологічного стану на вигодовування, розвиток дитини і якість життя та інші аспекти. 14-15

Алгоритми в алергології: діагностика, патогенез і лікування хронічної спонтанної кропив'янки

Хронічною вважають кропив'янку, яка триває понад 6 тиж; її поділяють на два різновиди: індуковану і хронічну спонтанну кропив'янку. Ангіоневротичний набряк, що в більшості випадків пов'язаний із ХСК, уражає обличчя, кінцівки, зовнішні статеві органи, губи, язик і, рідко, глотку, але в жодному випадку не гортань, тобто ризик розвитку асфіксії зведений до нуля. 17

Рекомендації з atopічного дерматиту 2023**Американської академії алергії, астми та імунології / Американського коледжу алергії, астми та імунології, засновані на принципах GRADE та Інституту медицини**

Метою цього Керівництва є надання науково обґрунтованих рекомендацій щодо оптимального лікування atopічного дерматиту у немовлят, дітей і дорослих. 18-21

Розширюємо можливості пацієнтів з алергійними захворюваннями**За матеріалами EAACI-2024**

Обговорення новітніх підходів до діагностики, профілактики та лікування алергійних захворювань, використання IT-технологій для вибору персоналізованого підходу до лікування та впровадження концепції One Health. Особливу увагу в рамках заходу було приділено очним симптомам алергії.

G.W. Canonica, P.A. Villalobos, T. Zuberbier 22-23

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT**щодо лікування негоспітальної пневмонії тяжкого ступеня**

Тяжка негоспітальна пневмонія пов'язана з високим рівнем захворюваності та смертності. Видані Рекомендації щодо діагностики, призначення антибіотиків, органної підтримки, визначення біомаркерів і застосування допоміжної терапії. 6-9

Сезон респіраторних інфекцій: що треба пам'ятати лікарям-практикам

У статті розглянуто і проаналізовано історію та сучасний стан епідемічного сезону 2023-2024 рр., аспекти діагностики та прийняття рішень щодо противірусної терапії, лікування грипу, COVID-19 чи можливих ускладнень.

О.А. Голубовська 10-13

Особливості діагностики та лікування респіраторних інфекцій**Науково-практична конференція «Актуальні сезонні інфекційні хвороби.****Ураження нервової системи».**

Про важливість своєчасної діагностики низки сезонних респіраторних захворювань, а також про інструменти для швидкої діагностики, доступні українським фахівцям.

О.А. Голубовська 25

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

Ефективність промивання повідон-йодом верхніх дихальних шляхів в лікуванні COVID-19: проспективне рандомізоване пілотне клінічне дослідження

У статті розглянуто результати проспективного рандомізованого пілотного клінічного дослідження застосування повідон-йоду при захворюванні, зумовленому SARS-CoV-2, впливу PVP-I на зараження, вірусне навантаження, а також оцінки якості життя на тлі застосування PVP-I. 26-27

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Тадеуш Рейхштейн: від погромів – до кортизону, вітаміну С і відкриття глюкокортикоїдів

Про шлях відомого науковця Тадеуша Рейхштейна та історію відкриття глюкокортикоїдів.

Е.М. Ходош, О.К. Яковенко 28-29

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. Пасєчнікова, 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»

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. Фещенко, 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**

Ідентифікатор медіа R30- 05257
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: листопад 2024.

Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»

вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ, 01033.

Замовлення №2201124

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.



Рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT щодо лікування негоспітальної пневмонії тяжкого ступеня

Тяжка негоспітальна пневмонія (тНП) пов'язана з високим рівнем захворюваності та смертності. Попри наявні європейські та неєвропейські рекомендації щодо лікування негоспітальної пневмонії (НП), немає конкретних рекомендацій щодо лікування тНП. Європейське респіраторне товариство (ERS), Європейське товариство інтенсивної терапії (ESICM), Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) і Латиноамериканська торакальна асоціація (ALAT) створили цільову групу для розробки перших міжнародних рекомендацій щодо лікування тНП. До складу групи увійшли 18 європейських і чотири неєвропейських експертів, а також два методисти. Було вибрано вісім клінічних питань щодо діагностики та лікування тНП, які було розглянуто в цих рекомендаціях. Систематичний пошук літератури проводили в кількох базах даних. Метааналізи були виконані для синтезу доказів, коли це було можливо. Якість доказів оцінювали за системою GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Для визначення сили кожної з рекомендацій використовували спеціальну систему «доказ – рішення». Видані Рекомендації стосувалися діагностики, призначення антибіотиків (АБ), органної підтримки, визначення біомаркерів і застосування допоміжної терапії. Рекомендації за або проти конкретних лікувальних заходів надавалися після оцінки достовірності отриманих результатів, важливості досліджуваних кінцевих точок, бажаних і небажаних ефектів лікування, вартості, доцільності, переносимості лікування, ролі в забезпеченні рівності в питаннях охорони здоров'я.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, тяжка негоспітальна пневмонія, антибіотикотерапія, рекомендації.

Негоспітальна пневмонія – дуже поширене респіраторне інфекційне захворювання. Загальна захворюваність коливається від 1 до 25 випадків на 1 тис жителів на рік. Частіше хворіють чоловіки, ВІЛ-інфіковані та особи із супутніми захворюваннями, особливо хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) [1]. Приблизно 40% пацієнтів із НП потребують госпіталізації, а 5% із них госпіталізують у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), переважно через шок або необхідність інвазивної чи неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) [2]. Тяжка НП – термін, прийнятий для опису стану пацієнтів із НП, які госпіталізовані у ВІТ і можуть потребувати органної підтримки. Дані великої когорти (CAPNETZ) показали, що найвища смертність спостерігалася в пацієнтів, які спочатку не відповідали критеріям тНП, але з часом їхній стан погіршився (тНП при поступленні – 17%, на 4-7-й день – 48%) [3]. Наявність ліжок у ВІТ суттєво варіює не лише між країнами, а навіть між її регіонами, це саме стосується і критеріїв госпіталізації у ВІТ; у результаті це може призводити до неоднорідності даних, оскільки стан пацієнтів ВІТ може мати різну ступінь тяжкості [4]. Хоча 30-денна смертність госпіталізованих пацієнтів із тНП за останнє десятиліття зменшилася [5], смертність від цієї патології залишається прийнятно високою. Це підтвердили результати двох великих (моноцентрового [2] і багаточентрового [6]) обсерваційних досліджень, нещодавно проведених в Іспанії та США. Загальна смертність через тНП була на 20% вищою в пацієнтів із шоком (на 22% більше), або які перебували на інвазивній механічній вентиляції легень (на 25% більше), або мали обидва фактори (на 30% більше). Крім того, тНП є однією з найпоширеніших причин гострого респіраторного дистрес-синдрому, який виникає у приблизно 3% пацієнтів, госпіталізованих із пневмококовою НП [7].

Щодо мікробіологічних причин тНП, то лише в деяких дослідженнях повідомляли про етіологічні фактори. У 2019 р. велике моноцентрове обсерваційне дослідження показало, що найчастішими збудниками пневмонії є *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, віруси та *Legionella spp.* [2]. Однак із різною частотою спричинювати захворювання можуть і інші, так звані «непрофільні», патогени, наприклад *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterobacterales*. Поширеність останніх залежатиме від факторів ризику, наявних у пацієнта і, відповідно, від популяції пацієнтів у певній лікарні. Полімікробні інфекції частіше спостерігали в пацієнтів, які перебували на ШВЛ (24% проти 14%). Останніми роками клінічне використання швидких молекулярних методів діагностики [8] показало, що такі віруси, як вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус і SARS-CoV-2 [9], можливо, є основною причиною тНП, поряд зі змішаними вірусно-бактеріальними інфекціями, спричиненими *S. pneumoniae* і *S. aureus* (20-30%).

Рекомендації щодо лікування тНП зазвичай представлені в окремому підрозділі в загальних рекомендаціях щодо лікування НП. У 2019 р. Американське торакальне товариство і Товариство інфекційних захворювань Америки (ATS/IDSA) опублікували серію рекомендацій [10], схожі рекомендації були розроблені в інших країнах [11]. Ці гайдлайни охоплюють лише деякі аспекти лікування, наприклад критерії госпіталізації у ВІТ та емпіричне лікування. Щодо госпіталізації у ВІТ, попередні критерії ATS/IDSA [12] склалися з одного основного і трьох додаткових критеріїв, а рекомендована комбінація АБ для емпіричного лікування була така: у тому числі бета-лактаманний антибіотик плюс або макролід (як перший варіант), або хінолон (як другий варіант). Однак найсучасніші рекомендації або не згадують, або недостатньо

охоплюють інші аспекти лікування НП, зокрема використання швидких молекулярних методів для мікробної діагностики, переваги неінвазивної механічної вентиляції легень, антибіотикотерапію (АБТ) в разі «непрофільних» збудників, додаткового використання кортикостероїдів (КС) і лікування аспіраційної пневмонії [13]. Тому члени цієї групи погодилися з необхідністю розробити більш конкретні рекомендації щодо лікування тНП.

Європейське респіраторне товариство (ERS) створило цільову групу для розробки нових міжнародних рекомендацій із лікування тНП. Інші європейські товариства, наприклад такі як Європейське товариство інтенсивної терапії (ESICM) та Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) та Латиноамериканська торакальна асоціація (ALAT), були запрошені до участі в створенні рекомендацій та призначили своїх представників.

Нижче наведені питання щодо лікування дорослих із тНП, розглянуті робочою групою.

1. Тяжка НП вважається захворюванням, що потребує госпіталізації у ВІТ. Однак оскільки критерії госпіталізації до ВІТ за відсутності шоку або необхідності ШВЛ можуть бути гетерогенними, рекомендації щодо лікування цих пацієнтів мають надаватися з обережністю.

2. У цих рекомендаціях ми не розглядатимемо імунокомпromетованих пацієнтів, наприклад тих, хто отримує КС або хіміотерапію, перенесли трансплантацію органів, або страждають на злоякісні гематологічні захворювання, або ВІЛ-інфікованих із кількістю CD4 <200.

Запитання №1. Чи потрібно використовувати швидкі мікробіологічні методи діагностики на додаток до інших лабораторних аналізів у пацієнтів із тНП?

Рекомендації

Якщо технологія доступна, ми пропонуємо відправити зразок нижніх дихальних шляхів (мокротиння або ендотрахеальний аспірат) для проведення мультиплексного ПЛР-тестування (виявлення вірусів і/або бактерій), якщо пацієнту було призначено або розглядається призначення нестандартних АБ для лікування тНП (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Найбільшою потенційною перевагою проведення мультиплексного ПЛР-тестування є можливість швидкого корегування АБТ для лікування пневмонії, спричиненої непередбачуваними стійкими до АБ збудниками (див. додатковий матеріал). Було продемонстровано, що при НП застосування невідповідної АБТ упродовж від 48 до 72 год під час очікування результатів бакпосівів асоційоване з несприятливими наслідками. Ця рекомендація була надана через більший ризик негативних наслідків недоцільної АБТ щодо *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* і високу специфічність ПЛР-тестування. Надмірно інтенсивна АБТ також була пов'язана з несприятливими наслідками [26, 27]. Потенційна шкода від надлишку АБ для окремого пацієнта полягає у власне токсичній дії препарату, а також у відборі більш стійких до АБ збудників, з розвитком в тому числі пневмонії, спричиненої суперінфекцією, та інфекції, зумовленої *Clostridium difficile*. Побічними ефектами для суспільства загалом є підвищений ризик розвитку антибіотикорезистентних інфекцій і будь-які пов'язані з цим витрати.

Потенційна шкода від використання мультиплексних ПЛР-досліджень пов'язана з вартістю і можливістю недоцільного збільшення обсягу АБТ на основі хибнопозитивного

результату ПЛР. Докази свідчать про те, що в більшості випадків позитивних результатів ПЛР негативні результати посівів є хибнонегативними [28, 29]. Така невідповідність результатів посівів і ПЛР менш імовірна в разі антибіотикорезистентних збудників, які потребують АБТ, відмінної від емпіричної терапії НП. Відповідного аналізу витрат і переваг наразі немає, оскільки більшість потенційних переваг мультиплексного ПЛР-тестування ще не враховують вартість тестування та витрати на придбання АБ.

Ця рекомендація передбачає, що всі пацієнти отримують емпіричну комбіновану терапію бета-лактамами (наприклад, цефтріаксоном, цефотаксимом або еквівалентом амоксициліну) з фторхінолоном або макролідом відповідно до кількох клінічних рекомендацій із лікування тНП [21]. Доцільність проведення додаткового діагностичного тестування необхідно розглянути як у разі ескалації терапії (для патогенів, на які не діє емпірична терапія), так і в разі зменшення обсягу терапії до одного засобу з комбінації або навіть до засобу з вузьким спектром дії, аніж у засобу, який використовують для емпіричної терапії. Тому найвагомішим аргументом для застосування мультиплексного ПЛР-тестування є випадки, коли призначають або розглядають доцільність призначення для лікування тНП нестандартних АБ [30].

На жаль, у більшості літературних джерел із молекулярної діагностики це питання безпосередньо не розглядається. Натомість результати ПЛР порівнюють із результатами, отриманими при рутинних клінічних лабораторних дослідженнях культур, з аналізом теоретичних змін АБТ, які мали б місце, якби лікування базувалося на результатах посівів [31-33]. Оскільки дослідження культури дихальних шляхів не характеризується ані 100% чутливістю, ані 100% специфічністю, лише за допомогою клінічних даних можна визначити справжню безпеку АБТ на основі результатів ПЛР. Обмежена кількість патогенів на будь-якій платформі мультиплексної ПЛР досі призводить до того, що рідкісні патогени, чутливі до призначених АБ, залишаються невизначеними. Попри дуже надійні робочі характеристики цього методу діагностики, обмежені клінічні дані щодо ефективності лікування на основі результатів ПЛР зумовлюють віднесення цієї рекомендації до такої, що ґрунтується на доказах помірної сили.

Наші рекомендації також обмежуються комерційно доступними платформами. Крім того, ми зосереджувалися на технології мультиплексної ПЛР, а не на простіших ПЛР-дослідженнях чи інших молекулярних методах. Однак при використанні інших молекулярних методів із робочими характеристиками, подібними до таких мультиплексної ПЛР, очікуються подібні переваги й ризики. Винятком є використання обмеженої ПЛР-панелі для *S. aureus* і виявлення гена *tesA* лише за умови можливого виявлення метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA). Щодо виявлення гена *tesA*, зазначимо таке: колонізацію MRSA неможливо відрізнити від інфекції; виявлення *S. aureus* є обов'язковим, оскільки значна частка коагулазонегативних стафілококів (CoNS) також є носіями цього гена. Цей обмежений ПЛР-тест має широкий спектр застосування і є єдиним методом ПЛР, який використовується в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) для корегування застосування ванкомицину або лінезоліду у хворих на ШВЛ із підозрою на пневмонію, спричинену MRSA, у тому числі з тНП [34].

Додаткові міркування

Можливо, багато установ уже придбали діагностичну платформу для різних мультиплексних панелей ПЛР.

Вартість витратних матеріалів, імовірно, перевищить вартість більшості емпіричних рецептів на АБ для лікування тНП. Таким чином, економія коштів полягатиме в кінцевих точках, які важче виміряти, таких як клінічні результати лікування та розвиток антибіотикорезистентності.

Оптимальне впровадження потребує швидкого надання результатів тестування лікарю, не пізніше ніж через 24 години. Основним аспектом впровадження тестування є забезпечення безперервного доступу до нього та передачі результатів.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Безпека припинення прийому емпіричних бета-лактамічних препаратів у пацієнтів із тНП, в яких за допомогою методу ПЛР виявлено лише *Legionella* або *Mycoplasma spp.*
- Безпека припинення застосування всіх АБ при вірусній НП після отримання негативних результатів бактеріальної мультиплексної ПЛР.
- Безпека припинення АБТ в разі негативних результатів бактеріальної і вірусної мультиплексної ПЛР та відсутності інших показань до призначення АБ.
- Патогени, які спричиняють тНП, коли результати бактеріальної та вірусної мультиплексної ПЛР є негативними. Альтернативні діагностичні методи, наприклад метагеномне секвенування в разі негативних результатів ПЛР і культурального дослідження.
- Альтернативна емпірична стратегія призначення АБ у випадках високої клінічної підозри на НП та негативних результатів мультиплексної ПЛР.

Запитання №2. Чи можна в пацієнтів із тНП і гіпоксемією використовувати замість стандартної кисневої терапії неінвазивну ШВЛ або назальний кисень із високим потоком, щоб уникнути інтубації та зменшити смертність?

Рекомендації

У пацієнтів із тНП та гострою гіпоксемією дихальною недостатністю, які не потребують негайної інтубації, ми пропонуємо використовувати замість стандартного кисню назальний кисень із високим потоком (HFNO; умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Неінвазивна ШВЛ може бути варіантом для деяких пацієнтів зі стійкою гіпоксемією дихальною недостатністю, що не потребує негайної інтубації, незалежно від HFNO (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Огляд доказів та обґрунтування

В опублікованих дослідженнях чітко описані фізіологічні ефекти високопоточної кисневої терапії. Завдяки здатності доставляти значну частку вдихуваного кисню з низьким рівнем позитивного тиску в дихальних шляхах забезпечується помірний позитивний тиск у кінці видиху та вентиляція верхніх дихальних шляхів, що сприяє вентиляції мертвого простору [35–40]. У перші пілотні дослідження HFNO, проведені в дорослих пацієнтів, госпіталізованих у ВІТ з гострою дихальною недостатністю, залучали і хворих на НП. Ці дослідження показали, що HFNO була комфортнішою, забезпечувала кращу оксигенацію та була пов'язана з нижчою частотою дихання порівняно зі стандартною кисневою терапією [41–43]. Крім того, дихальні зусилля під час спонтанної вентиляції можуть посилити ушкодження легень і спричинити їх самоушкодження [44].

Одне масштабне РКД за участю в тому числі й пацієнтів із НП, в якому порівнювали HFNO зі стандартною кисневою терапією і неінвазивною ШВЛ за допомогою маски, показало зниження частоти інтубації в пацієнтів зі співвідношенням парціального тиску кисню в артеріальній крові до частки кисню у вдихуваному повітрі ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) ≤ 200 мм рт. ст при отриманні терапії HFNO. Однак нещодавні дослідження фізіологічних даних показали, що неінвазивна ШВЛ з використанням шолома була ефективнішою за HFNO щодо зменшення дихальних зусиль пацієнтів (що в кінцевому підсумку призводить до зниження транспульмонального тиску), особливо в пацієнтів з інтенсивним початковим дихальним зусиллям і тяжкими порушеннями оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ мм рт. ст.) [45].

За останні кілька десятиліть застосування неінвазивної ШВЛ у пацієнтів із гострою гіпоксемією дихальною недостатністю значуще збільшилося, оскільки неінвазивна ШВЛ відносно проста у використанні і може застосовуватися поза ВІТ (наприклад, у кабінеті невідкладної допомоги) за умов належного моніторингу для раннього виявлення пацієнтів, в яких ця терапія неефективна.

Вибір між неінвазивною ШВЛ і HFNO для пацієнтів із тНП на основі наявних доказів не є очевидним. Однак ми б рекомендували використання HFNO передусім у пацієнтів із поглибленням гіпоксемії, що проявляється постійним зниженням $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (що нещодавно спостерігали під час пандемії COVID-19), і без посиленої роботи дихання [51, 52]. Неінвазивну ШВЛ ми пропонуємо використовувати в пацієнтів із тНП, ознаками гіповентиляції або посиленої роботи дихання (цього немає в підсумках рекомендацій).

Для поточної PICO (стратегія порівняння результатів втручання в пацієнтів) як найважливішу перевагу ми внесли

зниження смертності. Проте уникнення ендотрахеальної інтубації та скорочення тривалості госпіталізації також є безпосередніми перевагами для пацієнтів. Крім того, у багатьох дослідженнях інших респіраторних захворювань (наприклад, набряку легень і ХОЗЛ) уникнення ендотрахеальної інтубації було пов'язане зі зниженням смертності. Саме тому, хоча і з певною часткою невизначеності, ми рекомендуємо використовувати ці методи.

Додаткові міркування

Неінвазивна ШВЛ широко доступна. HFNO також стає все доступнішою. Проте ці методи кисневої терапії можуть бути дороговартісними порівняно з використанням простого назального кисню. Потенційна нестача кисню може погіршуватися при використанні систем високого потоку кисню, таких як HFNO. З огляду на ці відмінності у витратах і загальну помірну вартість, використання HFNO забезпечує оптимальне використання ресурсів.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Необхідні клінічні дослідження, щоб визначити, для яких пацієнтів із тНП буде найбільш корисним застосування неінвазивної ШВЛ або HFNO з точки зору уникнення інтубації та зниження смертності.
- Використання превентивної неінвазивної ШВЛ або HFNO у пацієнтів із тНП із високим ризиком розвитку дихальної недостатності для запобігання інтубації.
- Довгострокові дослідження, що оцінюють вплив неінвазивної ШВЛ і HFNO на смертність протягом 6 міс і 1 року, частоту повторної госпіталізації та функціональний статус.

Запитання №3. Чи потрібно для початкової емпіричної терапії тНП призначати у складі комбінації макролідів чи фторхінолон з метою зниження смертності та частоти ускладнень?

Рекомендації

Ми пропонуємо до бета-лактамів додавати макроліди, а не фторхінолони як емпіричну АБТ в госпіталізованих пацієнтів із тНП (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Зауваження

Робоча група також розраховувала тривалість лікування макролідами від 3 до 5 днів. Це оптимальний термін, особливо в контексті деескалації АБТ.

Огляд доказів та обґрунтування

З 1696 розглянутих статей було виявлено та увійшло в огляд 17 обсерваційних досліджень. Не виявлено жодного РКД, в якому б напряду порівнювали макроліди і фторхінолони на додаток до бета-лактамів за емпіричної АБТ у пацієнтів із тНП. Однак не можна ігнорувати значне зниження як летальності, так і потреби у проведенні ШВЛ у пацієнтів, які отримували макроліди, порівняно з фторхінолонами на додаток до бета-лактамів в обсерваційних дослідженнях. Хоча в цих дослідженнях фторхінолони застосовували в «досліджуваній групі», а макроліди — у «групі порівняння», ми вирішили, за узгодженням із нашими методистами, поміняти місцями гілки дослідження та дати рекомендацію щодо використання макролідів (замість того, щоб рекомендувати не використовувати фторхінолони).

Летальність серед пацієнтів у групі макролідів і в групі фторхінолонів становила 19,4 і 26,8% відповідно (відношення шансів (ВШ) 0,68; 95% ДІ 0,49–0,94; $p=0,02$). В одному рандомізованому багатоцентровому дослідженні, яке було проведено 25 років тому, порівнювали ефективність комбінації пеніциліну з офлоксацином проти комбінації амоксициліну-клавуланату з еритроміцином [53]. Різниця в смертності виявлено не було. Два обсерваційні дослідження не виявили відмінностей щодо 30-денної смертності [54, 55]. Одне проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження, проведене у 27 ВІТ у дев'яти європейських країнах, продемонструвало, що макроліди пов'язані з нижчою смертністю у ВІТ (коефіцієнт ризику (КР) 0,48; 95% ДІ 0,23–0,97; $p=0,04$) [56]. У цьому дослідженні також проводили аналіз підгруп пацієнтів із тяжчим ступенем сепсису і септичним шоком, в яких були отримані схожі результати (КР 0,44; 95% ДІ 0,20–0,95; $p=0,03$). Щодо інших результатів, усі дані були отримані лише з обсерваційних досліджень, або лише в популяціях пацієнтів із тНП або змішаних когортах осіб як із тНП, так і з НП легкого ступеня.

Неефективність лікування оцінювали лише в одному дослідженні [57], причому в пацієнтів із тНП не спостерігали жодної різниці при лікуванні фторхінолонами в порівнянні з макролідами на додаток до бета-лактамів. Необхідність інвазивної або неінвазивної ШВЛ оцінювали у двох обсерваційних дослідженнях [54, 58], що показали вищу частоту ШВЛ у пацієнтів, які отримували фторхінолони (відносний ризик (ВР) 1,17; 95% ДІ 1,07–1,28). Частоту виникнення септичного шоку оцінювали у двох обсерваційних дослідженнях [44, 52], при цьому не було виявлено різниці між різними видами АБТ (ВР 0,85; 95% ДІ 0,27–2,66). Зазначимо, що, незважаючи на те що це дані лише обсерваційних

досліджень, два важливі несприятливі результати (смертність і випадки інвазивної або неінвазивної ШВЛ) частіше спостерігалися в пацієнтів із тНП, які отримували фторхінолони на противагу макролідам.

Безпека як фторхінолонів, так і макролідів добре вивчена [59, 60]. Обидва класи АБ пов'язані з подовженням інтервалу QT і кардіотоксичністю. Макроліди, у тому числі азитроміцин, можуть спричинити подовження інтервалу QTc, сприяючи розвитку torsade de pointes. Крім того, фторхінолони, у разі системного застосування, пов'язані з інвалідацією та потенційно серйозними несприятливими наслідками, які можуть виникати одночасно та уражати сухожилля, м'язи, суглоби, нерви і центральну нервову систему. Побічні ефекти фторхінолонів і макролідів робочою групою не розглядалися як критичні ускладнення; невеликі дослідження, що увійшли до систематичного огляду, не мали достатньої сили, щоб оцінити відмінність безпеки між фторхінолонами і макролідами. Крім того, важливо розглянути вплив додаткових АБ на розвиток антибіотикорезистентності та на мікробіом [61].

Для порівняння фторхінолонів і макролідів цільова група вибрала два основні фактори — загальну смертність і смертність протягом 30 днів. Оцінювали й інші результати для визначення використання ресурсів (тривалість госпіталізації) і тяжкості захворювання. Ці результати отримані в реальних умовах, що найважливіше для пацієнтів, медичних працівників і державних структур, оскільки мають вирішальне значення для прийняття рішень. Більшість даних про смертність у пацієнтів із тНП, які застосовували у складі емпіричної АБТ макроліди, проти фторхінолонів на додаток до бета-лактамів АБТ, було отримано із 17 обсерваційних досліджень із великими розмірами вибірки, але дуже низької якості та із серйозним ризиком упередженості та непослідовності [54, 56, 58, 62–69].

Додаткові міркування

З точки зору економічної вигоди, а також прямих і непрямих витрат, пов'язаних із нашою рекомендацією, нещодавно отримані дані не виявили суттєвих відмінностей між попередніми стратегіями АБТ у разі НП за допомогою АБ в інших відділеннях, крім ВІТ (монотерапія бета-лактамами, комбінована терапія бета-лактамами/макролідами або монотерапія фторхінолонами) [69]. Не було опубліковано конкретних даних щодо порівняння вартості, а також прямих і непрямих витрат при додаванні макролідів або фторхінолонів до бета-лактамів як емпіричної АБТ у госпіталізованих пацієнтів із тНП та аналізі специфічних підгруп пацієнтів.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Треба провести добре сплановане міжнародне багатоцентрове РКД для оцінки ефективності макролідів порівняно з фторхінолонами на додаток до бета-лактамів як емпіричної АБТ у хворих на тНП. Потрібно враховувати такі наслідки, як смертність у лікарні, у ВІТ та 30-денну смертність.
- Відмінності між макролідами і фторхінолонами на додаток до бета-лактамів як емпіричної АБТ в пацієнтів із тНП треба оцінювати з точки зору економічної ефективності, розвитку побічних ефектів, взаємодії між препаратами та розвитку антибіотикорезистентності.
- Необхідно розглянути проведення аналізу таких підгруп пацієнтів:
 - 1) пацієнти з тНП, які отримували кисневу терапію, або неінвазивну ШВЛ, або інвазивну ШВЛ;
 - 2) пацієнти з тНП із сепсисом / септичним шоком або без нього;
 - 3) пацієнти, які отримували різні макроліди (наприклад, азитроміцин, або кларитроміцин, або еритроміцин) і різні фторхінолони (наприклад, левофлоксацин, або ципрофлоксацин, або моксифлоксацин);
 - 4) з різними збудниками (*P. aeruginosa*).
- Дослідження тривалості лікування макролідами (3 або 5 днів) у контексті деескалаційної терапії та протизапальних властивостей.

Запитання №4. Чи можна використовувати сироватковий рівень прокальцитоніну для прийняття рішення про скорочення тривалості лікування АБТ в пацієнтів із тНП та чи поліпшує застосування цього показника прокальцитоніну інші результати терапії порівняно зі стандартним алгоритмом лікування, в якому не використовують серійне визначення рівнів біомаркерів?

Рекомендації

Ми пропонуємо використовувати рівень прокальцитоніну для скорочення тривалості АБТ у хворих на тНП (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Зауваження

Рекомендація щодо використання показників рівня прокальцитоніну з метою скорочення тривалості АБТ потрібно розглядати разом із клінічною оцінкою.

Продовження на стор. 8.

Рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT щодо лікування незоспінальної пневмонії тяжкого ступеня

Продовження. Початок на стор. 6.

Рівні прокальцитоніну можуть не мати клінічної ролі, якщо в пацієнта клінічно досягнуто стабільний стан, а тривалість АБТ становить 5-7 днів.

Огляд доказів та обґрунтування

Важливою метою є зменшення загального споживання АБ і частоти їх побічних ефектів, одночасно не допускаючи при цьому негативного впливу на результати лікування. Це особливо актуально для хворих на тНП, які перебувають у ВІТ. Загалом дослідження, що вивчали використання рівнів біомаркерів для зменшення обсягу або припинення АБТ, переважно були проведені в пацієнтів із НП, з обмеженими даними щодо тНП. Кокранівський огляд лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів продемонстрував, що оцінка рівня прокальцитоніну допомагала безпечно зменшувати тривалість АБТ [70]. У нещодавно проведеному метааналізі індивідуальних даних пацієнтів із респіраторними інфекціями, у тому числі НП, автори повідомили, що оцінка рівня прокальцитоніну допомагала скоротити тривалість АБТ на 2,4 дня, при цьому зменшуючи частоту виникнення побічних ефектів [71]. Цей метааналіз охоплював дослідження з різним ступенем невідкладності стану та з іншими інфекційними захворюваннями, а не лише НП. Тривалість за допомогою АБТ була значно коротшою в групі, де орієнтувалися на рівень прокальцитоніну. При цьому тривалість госпіталізації та перебування у ВІТ не відрізнялась. Загальна якість доказів була низькою через неточність і непрямі докази.

Обмеженість переваг використання рівня прокальцитоніну для визначення тривалості АБТ також пов'язана зі спостереженням, що рівень прокальцитоніну може не підвищуватися при бактеріальній коінфекції в разі вірусної НП. У хворих на НП, асоційовану з спричиненою *S. aureus* бактерією, необхідна тривалість АБТ має відповідати конкретним рекомендаціям, і її не можна скоротити на основі рівня прокальцитоніну [10]. При визначенні тривалості АБТ вирішальними є інфекція та клінічні параметри, що вказують на клінічну стабільність пацієнта. Тобто якщо пацієнт клінічно стабільний і тривалість АБТ становить від 5 до 7 днів, визначення рівня біомаркера не має клінічного значення. Крім того, деякі РКД були проведені, коли в настановах із НП рекомендована тривалість АБТ становила 5-7 днів, а це означає, що групу пацієнтів, терапія яких ґрунтувалася на рівнях біомаркерів, порівнювали з групою стандартного лікування, а не лікування за найліпшим стандартом, як це має бути в РКД. В іншому разі в контрольній групі тривалість АБТ була б коротшою. Це є ще одним обмеженням результатів РКД: тривалість АБТ в контрольній групі.

Необхідно зазначити, що рівень прокальцитоніну може допомогти диференціювати супутні інфекції (бактеріальні) в пацієнтів із вірусною тНП [75] або внутрішньоклітинними патогенами. Параметри клінічної стабільності є вирішальними при визначенні тривалості АБТ; рівень прокальцитоніну може бути замінений клінічною оцінкою. Тривалість АБТ у пацієнтів із тНП треба оцінювати на місцевому рівні, щоб визначити, чи впливає рівень прокальцитоніну на скорочення тривалості АБТ у хворих на тНП. Результати програм раціональної АБТ також поліпшуються завдяки зменшенню надмірного використання АБ і зменшенню в результаті цього ймовірності виникнення побічних ефектів. Таке зменшення використання АБ, найімовірніше, не матиме негативного впливу на результати лікування.

Комісія вирішила надати умовну рекомендацію. Ми визнали, що поточна рекомендація щодо 5-денної АБТ виключає абсолютне або подальше зменшення кількості днів прийому АБ у пацієнтів без тНП [10]. Крім того, потрібно враховувати можливість впровадження та потенційні витрати на серййне визначення рівня прокальцитоніну з точки зору глобального впровадження в рамках програми раціональної АБТ.

Додаткові міркування

Економічну ефективність систематично не оцінювали, і група експертів дійшла консенсусного висновку, що, імовірно, цей параметр немає жодного впливу на забезпечення рівного доступу.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Клінічні випробування в пацієнтів із тНП, щоб з'ясувати, чи може значення рівня прокальцитоніну зменшити надмірне використання АБ, частоту неефективного лікування та ускладнень у пацієнтів із захворюванням небактеріальної етіології.
- РКД, в яких брали б участь пацієнти з тНП та інфекційними ускладненнями, а також пацієнти ВІТ.
- Необхідні подальші дослідження для визначення користності визначення біомаркерів залежно від етіології тНП.

- РКД, в яких порівнювали б різні біомаркери або комбінації чи панелі біомаркерів.

Запитання № 5. Чи треба додавати озельтамівір до стандартної терапії в пацієнтів із тНП і підтвердженою грипом?

Рекомендації

Ми пропонуємо застосувати озельтамівір для лікування пацієнтів із тНП внаслідок грипу, що підтверджено за допомогою ПЛР (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Якщо метод ПЛР для підтвердження грипу недоступний, ми пропонуємо використовувати озельтамівір емпірично під час сезону грипу (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Огляд доказів та обґрунтування

Більшість (міжнародних) національних рекомендацій сьогоденні рекомендують озельтамівір для лікування пацієнтів із тНП, спричиненою вірусом грипу. Ця рекомендація базується на екстраполяції результатів досліджень, проведених у різних популяціях пацієнтів, тобто переважно в пацієнтів із легким перебігом захворювання і які не були госпіталізовані. За відсутності РКД щодо лікування грипу в пацієнтів, які перебувають у ВІТ, рекомендації мають ґрунтуватися виключно на обсерваційних даних. Ми визнаємо необхідність проведення високоякісних РКД щодо ефективності озельтамівіру для лікування пацієнтів у ВІТ, однак це буде складно організувати, оскільки в такому разі контрольна група пацієнтів не отримає рекомендованого лікування. Цілком можливо, що нові протівірусні препарати будуть ефективнішими за озельтамівір. Проте ми визнаємо, що великий набір даних, отриманий із метааналізу даних окремих пацієнтів, свідчить про зниження смертності серед хворих на грип, які потребували лікування у ВІТ.

Додаткові міркування

Хоча використання озельтамівіру поза пандемією відносно обмежене, воно зумовлює фінансовий тягар як для окремих осіб, так і для суспільства, а також супроводжується потенційним ризиком розвитку резистентності і побічних ефектів через лікування. Застосування озельтамівіру в пацієнтів ВІТ може також призвести до проблем із забезпеченням препаратом інших пацієнтів, в яких ефективність його використання доведена.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Визначити, чи зменшує застосування озельтамівіру смертність, тривалість органної підтримки і перебування у ВІТ в пацієнтів, в яких підозрюваною причиною тНП є грип.
- Оцінити переваги (додаткового) лікування іншими протівірусними препаратами, такими як балокавіру марбоксил.
- Визначити, чи інша протівірусна або імунomodulatory терапія зменшує смертність, тривалість органної підтримки і перебування у ВІТ в пацієнтів, в яких підозрюваною причиною тНП є грип, коли таке лікування розпочинають пізніше ніж через 48 год після виникнення симптомів.
- Через відсутність переконливих доказів необхідні подальші дослідження для оцінки тривалості лікування та ефективності озельтамівіру для емпіричного лікування за підозри на тНП, асоційовану з грипом.

Запитання №6. Чи поліпшує результати додання АБТ до АБТ в популяціях пацієнтів із тНП порівняно з лікуванням без застосування КС?

Рекомендації

У пацієнтів із тНП ми пропонуємо використовувати КС, якщо наявні ознаки шоку (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Зауваження

З огляду на загальні критерії виключення з клінічних випробувань, ця рекомендація не стосується пацієнтів із вірусною тНП (грип, SARS та MERS), неконтрольованим діабетом і пацієнтів, які отримують КС з інших причин.

Коли постає питання про призначення КС, оптимальним варіантом є метилпреднізолон у дозі 0,5 мг/кг кожні 12 год протягом 5 днів.

Огляд доказів та обґрунтування

У ході систематичного огляду було виявлено 267 джерел, з яких було 6 релевантних РКД. Дані, використані для створення цих рекомендацій, були взяті також з одного дослідження, нещодавно опублікованого Meduri та співавт. [79], в якому було залучено більше пацієнтів, аніж в усіх інших РКД, разом узятих. У згаданому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 584 пацієнти з тНП (згідно

з критеріями ATS/IDS), які приймали метилпреднізолон протягом 21 дня за такою схемою: 40 мг метилпреднізолону – 7 днів, 20 мг – 7 днів, 12 мг – 7 днів. Істотних відмінностей щодо 60-денної смертності у групах пацієнтів, що отримували метилпреднізолон і плацебо, виявлено не було (16 проти 18% відповідно; скореговане ВШ 0,90; 95% ДІ 0,57-1,40).

В інших РКД [80-84], які було проаналізовано в нашому огляді, застосування КС сприяло значущому зменшенню смертності, частоти виникнення шоку, септичного шоку, тривалості перебування на ШВЛ, кількості пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, і/або частоти пізньої неефективності лікування (додаткові матеріали). При застосуванні КС не спостерігали суттєвого збільшення частоти кишкових кровотеч. Лише в одному дослідженні спостерігали гіперглікемію і тенденцію до підвищення рівня глюкози в крові. Побічні ефекти систематично не вивчали в усіх дослідженнях, але у випробуваннях, які увійшли до огляду, побічні ефекти не залежали від прийому КС.

Оцінені результати вважають клінічно важливими і корисними для пацієнтів. Зниження смертності є найважливішим із них; однак тривалість перебування в лікарні, рентгенографічне поліпшення і тривалість перебування на ШВЛ також відображають прямі переваги для пацієнтів. Ця рекомендація має умовний характер. Бажані ефекти значні, проте якість доказів низька і ризик упередженості високий. Ця рекомендація ґрунтується на кількох РКД, в яких більшість пацієнтів, залучених до досліджень, було госпіталізовано до ВІТ.

Додаткові міркування

Кортикостероїди широко доступні та недорогі. Завдяки цьому їх роками використовували в групах пацієнтів із високою смертністю. У хворих на пневмонію з класом ризику IV/V відповідно до Індексу тяжкості пневмонії стратегія застосування КС та АБ зекономила 70587 доларів США, з імовірністю економічної ефективності на рівні 82,6% у порівнянні з лише АБТ. Згідно з одним дослідженням економічної ефективності [86] використання КС було пов'язане з економією коштів у пацієнтів із тНП, але ефективність застосування КС у пацієнтів із тНП і шоком залишається невідомою.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Визначення, який із КС має найліпший профіль щодо балансу потенційних побічних ефектів і дії на різні типи патогенів.
- Визначення фенотипів пацієнтів і біомаркерів, які допоможуть визначити, для кого буде найбільш корисним призначення КС (і якого саме: гідрокортизон, метилпреднізолон та ін.).
- Визначити віддалені наслідки застосування КС (міопатія/полінейропатія, набута у ВІТ, делірій тощо), а також потенційні віддалені наслідки щодо легеневої функції і реабілітації.

Запитання №7. Чи сприяє використання прогностичної оцінки щодо антибіотикорезистентних патогенів призначенню більш відповідної терапії та поліпшенню результатів лікування (смертності, неефективності лікування, тривалості АБТ, тривалості перебування у ВІТ)?

Рекомендації

Ми пропонуємо інтегрувати конкретні фактори ризику (зрештою обчислені в балах) на основі місцевих епідеміологічних даних і даних щодо попередньої колонізації для прийняття рішень стосовно антибіотикорезистентних патогенів (за винятком імуноскомпрометованих осіб) та емпіричного призначення АБТ пацієнтам із тНП (умовна рекомендація, помірної якості доказів).

Огляд доказів та обґрунтування

Відповідно до визначення пневмонії, пов'язаної з наданням медичної допомоги, міжнародні рекомендації пропонують лікувати таких пацієнтів за допомогою емпіричних препаратів, націлених на антибіотикорезистентні збудники, і не використовувати більше цього визначення. Аби краще адаптувати емпіричний вибір АБ у пацієнтів із ризиком антибіотикорезистентності, у кількох дослідженнях було виявлено фактори ризику розвитку стійкості до АБ, які можна розподілити на 4 категорії:

- зараження збудником, пов'язане з наданням медичної допомоги;
- персистентна колонізація (імуносупресія, хронічне захворювання легень, історія колонізації або інфекції антибіотикорезистентними патогенами);
- опосередкована АБ селективна антибіотикорезистентність;

• фактори, що змінюють фізіологію хазяїна (когнітивні/неврологічні порушення, пригнічення виділення шлункової кислоти тощо) [87].

Ці фактори ризику були обчислені для створення моделей прогнозування ризику, що дають можливість точно оцінити ризик антибіотикорезистентності. У нещодавньому систематичному огляді було визначено 14 опублікованих методів прогнозування ризику розвитку антибіотикорезистентності, з яких 8 пройшли зовнішню валідацію (додатковий матеріал) [88-95]. Вони характеризуються високою чутливістю і загалом низькою специфічністю, що може призвести до надмірно інтенсивного лікування. Однак більшість із них мають високі негативні прогностичні значення (здебільшого понад 90%), що свідчить про те, що їх використання може дати змогу застосувати схеми широкого спектра дії та допоможе частіше пацієнтів із низьким ризиком уникнути лікування. Проспективні результати впровадження таких моделей були опубліковані лише для двох із цих показників [26, 86].

Як неадекватне, так і непотрібне використання АБ широкого спектра пов'язане з поганими результатами. Клінічно важливо точно передбачити, які пацієнти потребують, щоб спектр дії АБ покривав антибіотикорезистентні патогени. Своєчасне призначення відповідної АБТ є наріжним каменем початкового лікування тяжких інфекцій [96]. Непризначення вчасної відповідної емпіричної терапії в пацієнтів із сепсисом і септичним шоком пов'язане зі значним зростанням захворюваності та смертності [97]. І навпаки, АБ широкого спектра дії можуть сприяти розвитку антибіотикорезистентності; їх надмірне використання при НП пов'язане з підвищеною смертністю, тривалішим перебуванням у лікарні, вищими витратами та підвищеним ризиком інфікування *Clostridioides difficile* [22].

Раннє призначення АБТ вузького спектра дії, рекомендованих настановами, пов'язане зі зниженням смертності [98]. Однак зростання частоти антибіотикорезистентності і спостереження збільшення смертності пацієнтів, яким початково призначали АБ невідповідного спектра, призвели до того, що керівництва з лікування сепсису рекомендують використовувати АБ широкого спектра дії [99].

Таким чином, використання АБ широкого спектра дії для лікування НП значно зросло та охоплює такі антибіотикорезистентні штами, як MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriales*, що продукують бета-лактамази розширеного спектра, і *S. maltophilia* [100, 101]. За оцінкою багатонаціональної групи GLIMP (Глобальна ініціатива з негоспітальної пневмонії, зумовленої MRSA), глобальна поширеність MRSA становила 3%, причому в США показник був вищим – 5%. Поширеність *P. aeruginosa* становила 4%, тоді як *Enterobacteriales* – 6%, з яких 19% збудників були мультирезистентними [8, 102-104]. В іншому дослідженні поширеності захворювання в певний момент часу за участю

3193 пацієнтів із підтвердженим діагнозом НП із 54 країн, поширеність *P. aeruginosa* і резистентної до АБ *P. aeruginosa* становила 4,2 і 2% відповідно [102].

Додаткові міркування

Використання моделей прогнозування антибіотикорезистентності для прийняття рішень щодо охоплення неосновних патогенів у пацієнтів із тНП може знизити витрати кількома способами. По-перше, воно може зменшити частоту невідповідної терапії та супроводжуватися поліпшенням результатів лікування та зниженням витрат на охорону здоров'я [105]. По-друге, використання таких моделей може сприяти призначенню препаратів вузького спектра в пацієнтів із низьким ризиком. Отже, це може зменшити прями витрати внаслідок скорочення придбання дорогіших ліків, а також зменшення ризику появи мультирезистентних бактерій, що може зумовлювати додаткові витрати. Однак економічну ефективність використання протимікробних препаратів вузького спектра дії чітко доведено не було.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

Проспективні дослідження, в яких з'ясували б, чи може вплинути на частоту адекватної АБТ і на ефективність терапії використання конкретних клінічних показників під час прийняття рішення щодо призначення лікування, що покриває антибіотикорезистентні патогени в пацієнтів із тНП.

Запитання №8. Чи мають пацієнти з тНП та факторами ризику аспірації кращі результати (щодо смертності, тривалості перебування в лікарні, неуспішності лікування), якщо лікування проводять з урахуванням оцінки ризику замість стандартної АБТ?

Рекомендація

У пацієнтів із тНП та факторами ризику аспірації ми пропонуємо використовувати стандартну схему терапії НП, а не специфічну терапію, спрямовану на анаеробні бактерії (некласифікована, положення про належну практику).

Огляд доказів та обґрунтування

Немає даних (рандомізованих або нерандомізованих) щодо тНП та підозри на аспіраційну пневмонію, які порівнювали б стандартну та специфічну терапію, націлену на анаеробні бактерії. Більшість стандартних схем АБТ (наприклад, бета-лактами / інгібітори бета-лактамази, карбапенемі, моксифлоксацин) виявляють деяку антианаеробну активність, і це пояснює, чому режими, націлені на анаероби, не є ефективнішими. Стандартний режим лікування тНП стратифікує пацієнтів на основі ризику розвитку мультирезистентності. Проте він не передбачає специфічну анаеробну терапію, хоча багато препаратів виявляють

антианаеробну активність як частину їхнього широкого спектра дії. В одному нещодавньому огляді рекомендовано використовувати засоби з антианаеробною дією (ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, моксифлоксацин або карбапенем), якщо в пацієнта незадовільний стан зубів, що може бути джерелом анаеробної інфекції [106].

Виходячи з наявних даних, специфічна антианаеробна терапія при аспіраційній пневмонії будь-якої тяжкості не потрібна. У кількох дослідженнях як стандартні схеми лікування НП, так і АБТ, спрямована проти анаеробних бактерій, демонстрували однакову ефективність; однак жодне з досліджень не зосереджувалося виключно на тНП [107, 108]. Систематичний огляд показав ефективність багатьох методів лікування. Водночас жоден із режимів лікування не продемонстрував кращі результати проти інших, тобто не надав даних для прямої відповіді на запитання PICO [109]. Важливим є використання АБ, активних проти анаеробних бактерій, оскільки ротоглоткові бактерії, такі як *Peptostreptococcus*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* і *Prevotella spp.*, можуть бути аспіровані та залучені в патогенез НП [106]. У пацієнтів похилого віку з ризиком аспірації, зокрема в мешканців будинку престарілих і пацієнтів, що потребують лікування у ВІТ, у ході дослідження захищених бронхоальвеолярних змивів було виявлено грамнегативні патогени і анаероби в 49 і 16% випадків відповідно [110]. У разі абсцесу легень анаероби краще реагують на лікування кліндаміцином, ніж іншими АБ. Однак у разі аспіраційної пневмонії це не так [111, 112]. Не було проведено проспективних РКД щодо аспіраційної пневмонії у хворих на тНП. Проте в дослідженнях лікування аспіраційної пневмонії різного ступеня тяжкості протианаеробну терапію порівнювали з АБТ, яку зазвичай застосовують при тНП. Ці дослідження показали еквівалентну ефективність кліндаміцину, ампіциліну/сульбактаму і карбапенему (РКД пневмонії легкого і помірного ступеня) [112]; ампіциліну/сульбактаму і азитроміцину (проспективна когорта, нерандомізоване дослідження) [113]; меропенему і цефепіму (відкрите рандомізоване дослідження) [97]; цефтріаксону і ампіциліну/сульбактаму (ретроспективне нерандомізоване дослідження) [114] і моксифлоксацину і левофлоксацину/метронідазолу (відкрите рандомізоване дослідження) [115]. Загалом, немає доказів того, що стандартна терапія тНП менш ефективна, ніж будь-який режим, націлений на анаероби.

Додаткові міркування

Практично всі схеми АБТ пов'язані з підвищеним ризиком інфекції, зумовленої *Clostridioides difficile*. Крім того, підозра на аспірацію не ускладнює підбір АБ при тНП, за винятком вище зазначених конкретних засобів для пацієнтів зі стоматологічними проблемами.

Рекомендовані напрями майбутніх досліджень

- Клінічні ознаки, які допоможуть відрізнити аспіраційну пневмонію від хімічної пневмонії.
- Визначення тривалості лікування, передусім – чи будуть корисними короткі курси в пацієнтів із тНП, що перебувають на інвазивній ШВЛ.
- Біомаркери, які допоможуть відрізнити аспіраційну пневмонію від хімічної пневмонії.

Висновки

Було опубліковано декілька клінічних практичних рекомендацій щодо діагностики та лікування дорослих пацієнтів із НП. Однак вони не були призначені для пацієнтів із тНП. Товариства, які у співпраці розробляли цей документ, вважають, що таким пацієнтам будуть корисні окремі рекомендації через потенційну відмінність ефективності лікування між середньо тяжкими хворими і хворими на тНП у критичному стані (табл.).

Це перші опубліковані рекомендації для пацієнтів із тНП. Є й інші, однак цей документ має на меті зосередитися на найтяжчих пацієнтах із НП. Пропонується рекомендації стануть у нагоді лікарям, які ведуть критично хворих пацієнтів, і допоможуть стандартизувати поточне лікування та лікування тНП. Реалізація цих настанов доволі складна і залежить від систем охорони здоров'я та виділених ресурсів; однак у документі надано чіткі, конкретні та вичерпні рекомендації щодо лікування пацієнтів із найтяжчим перебігом захворювання, що дають змогу зменшити ризик смертності. Зазначимо, що для розробки цих рекомендацій використовували міждисциплінарний підхід із залученням спеціалістів із різних систем охорони здоров'я і різних галузей, з дотриманням підходу GRADE, з метою полегшення впровадження та забезпечення наскрізного підходу. Крім того, було висвітлено поточні прогалини в знаннях і надані поради щодо майбутніх досліджень.

Реферативний огляд статті Ignacio Martin-Loeches et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia, EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, 2023; 61: 2200735.

Підготувала Христина Ключківська

Повну версію дивіться:
<https://erj.ersjournals.com/content/61/4/2200735>



Таблиця. Основні питання дослідження і рекомендації

Питання	Рекомендації
Запитання № 1. Чи потрібно в пацієнтів із тНП використовувати швидкі мікробіологічні методи діагностики на додачу до інших лабораторних досліджень?	Якщо технологія доступна, ми пропонуємо відправити зразок нижніх дихальних шляхів (мокротиння або ендотрахеальний аспірат) для проведення мультиплексного ПЛР-тестування (виявлення вірусів і/або бактерій), якщо пацієнту для лікування тНП було призначено або розглядається призначення нестандартних АБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)
Запитання № 2. Чи можна в пацієнтів із гіпоксемією та тНП спочатку використовувати або неінвазивну ШВЛ, або назальний кисень із високим потоком (HFNO) замість стандартної кисневої терапії, щоб уникнути інтубації та зменшити смертність?	У пацієнтів із тНП і гострою гіпоксемією дихальною недостатністю, які не потребують негайної інтубації, ми пропонуємо використовувати назальний кисень із високим потоком (HFNO) замість стандартної кисневої терапії (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів). Неінвазивна ШВЛ може бути варіантом для деяких пацієнтів зі стійкою гіпоксемією дихальною недостатністю, що не потребує негайної інтубації, незалежно від HFNO (умовна рекомендація, низька якість доказів)
Запитання № 3. Чи потрібно для початкової емпіричної терапії тНП призначати у складі комбінації макролід чи фторхінолон з метою зниження смертності та частоти ускладнень?	Ми пропонуємо додавати макроліди, а не фторхінолони до бета-лактамів як емпіричну АБТ в госпіталізованих пацієнтів із НП (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)
Запитання № 4. Чи можна використовувати сироватковий рівень прокальцитоніну для прийняття рішення про скорочення тривалості лікування АБТ в пацієнтів із тНП та чи поліпшує застосування цього показника прокальцитоніну інші результати терапії порівняно зі стандартним алгоритмом лікуванням, в якому не використовують серійне визначення рівнів біомаркерів?	Ми пропонуємо використовувати рівень прокальцитоніну для скорочення тривалості АБТ у хворих на тНП (умовна рекомендація, низька якість доказів)
Запитання № 5. Чи треба додавати озельтамівір до стандартної терапії в пацієнтів із тНП і підтвердженим грипом?	Ми пропонуємо застосовувати озельтамівір для лікування пацієнтів із тНП внаслідок грипу, підтвердженого за допомогою ПЛР (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів). Якщо метод ПЛР недоступний для підтвердження грипу, ми пропонуємо призначати озельтамівір емпірично під час сезону грипу (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)
Запитання № 6. Чи забезпечує ліпші результати застосування КС разом з АБТ в окремих популяціях пацієнтів із тНП порівняно з лікуванням без застосування КС?	У пацієнтів із тНП ми пропонуємо використовувати КС, якщо наявні ознаки шоку (умовна рекомендація, низька якість доказів)
Запитання № 7. Чи сприяє застосування прогностичної оцінки щодо антибіотикорезистентних патогенів призначенню більш відповідної терапії та поліпшенню результатів лікування (смертності, неефективності лікування, тривалості АБТ, тривалості перебування у ВІТ)?	Ми пропонуємо інтегрувати конкретні фактори ризику (обчислені в балах) на основі місцевих епідеміологічних даних і даних попередньої колонізації для прийняття рішень щодо антибіотикорезистентних патогенів (за винятком імунокомпromетованих осіб) та емпіричного призначення АБ пацієнтам із тНП (умовна рекомендація, помірна якість доказів)
Запитання № 8. Чи мають пацієнти з тНП та факторами ризику аспірації кращі результати (щодо смертності, тривалості перебування в лікарні, неефективності терапії), якщо лікування проводять за схемою на основі оцінки ризику замість стандартної АБТ?	У пацієнтів із тНП та факторами ризику аспірації ми пропонуємо використовувати стандартну схему терапії НП, а не специфічну терапію, націлену на анаеробні бактерії (некласифікована, положення про належну практику)

О.А. Голубовська, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри, О.В. Безродна, к. мед. н., доцент, кафедра інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Сезон респіраторних інфекцій: що треба пам'ятати лікарям-практикам



О.А. Голубовська

Пандемія COVID-19 не тільки змінила наше життя, але й вплинула на глобальну циркуляцію мікроорганізмів, особливо тих, що спричиняють ураження респіраторного тракту. У статті розглянуто і проаналізовано історію та сучасний стан епідемічного сезону 2023-2024 рр., аспекти діагностики та прийняття рішень щодо протівірусної терапії, лікування грипу, COVID-19 чи можливих ускладнень.

Ключові слова: грип, COVID-19, ГРВІ, протівірусна терапія.

Аналіз респіраторних інфекцій сезону 2023/2024 рр.

Завдяки безпрецедентним обмежувальним заходам сезон грипу 2020/21 рр. був найлегшим за всі роки спостереження цього захворювання як у Північній, так і в Південній півкулі (рис. 1).

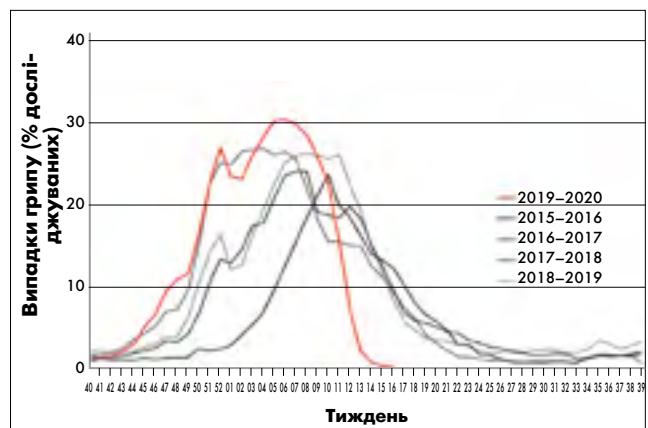


Рис. 1. Щотижневе виявлення нових випадків грипу. У відсотках зазначено частку позитивних тестів на грип, проведених клінічними лабораторіями. Зазначається більш раптове завершення сезону грипу 2019-2020 рр., приблизно на 14-му тижні. Це узгоджується з гіпотезою, що обмежувальні заходи захистили людей від зараження на грип [1].

У США циркуляція вірусу грипу різко знизилася протягом 2 тиж після оголошення надзвичайної ситуації через COVID-19 і закриття шкіл, соціальне дистанціювання та носіння масок. Таке саме зменшення циркуляції вірусу грипу відбулося в інших країнах Північної півкулі і тропіках, а в помірних кліматичних зонах Південної півкулі циркуляції вірусу грипу взагалі практично не було [2].

Відміна радикальних глобальних обмежувальних заходів очікувано призвела до сплеску респіраторних хвороб унаслідок ослаблення факторів природної резистентності, а також, можливо, зміни популяційного імунітету. Так, сезон респіраторних захворювань 2022/2023 рр. запам'ятався збільшенням кількості випадків інфекції, зумовленої респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), особливо в дітей: у США на 45-му тиж 2022 року частка госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії з приводу бронхіоліту RSV-етіології в дітей віком до 2 років становила 50% усіх випадків госпіталізації [4]. В Україні теж спостерігали збільшення поширеності цього захворювання, але, на жаль, намагання перевести інфекційну патологію в неінфекційну (наприклад, обструктивний бронхіт), а також відсутність широкого доступу до своєчасної діагностики не лише негативно вплинуло на офіційну статистику, але й створило небезпечні умови для поширення інфекції через госпіталізацію в загальні відділення неінфекційного профілю.

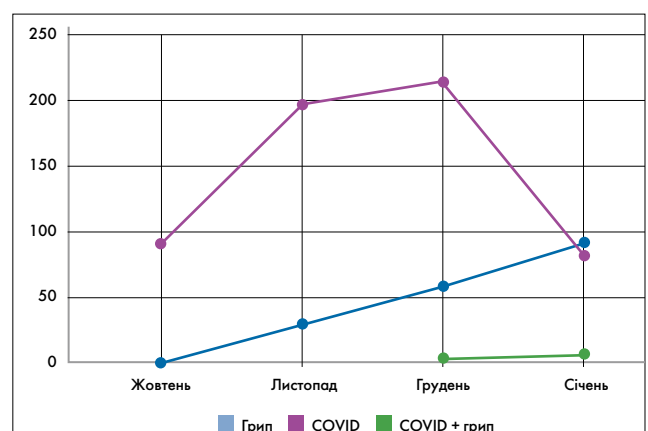


Рис. 2. Кількість хворих на грип і COVID-19 та коінфекцію у період жовтень 2023 р. – січень 2024 р. (за даними клініки інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця)

Минулорічний сезон грипу почався дещо пізніше, ніж зазвичай – кількість хворих на грип зростала з 46-го тиж, перетнувши 10%-епідемічний поріг на 50-му тижні.

За даними дозорного епідемічного нагляду, циркулювали віруси грипу А/Н3N2 і А/Н1N1 із домінуванням А/Н1N1 (22% і 78% відповідно). Вищезазначені фактори зумовили розвиток найтяжчого сезону грипу 2023/2024 рр. з моменту початку пандемії коронавірусної хвороби 2019. Так, за даними кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кількість госпіталізованих хворих на грип, переважно з тяжким перебігом, почала повільно зростати з кінця жовтня та більш інтенсивно – із середини грудня (рис. 2).

Як видно з діаграми, майже одночасно з різким підвищенням кількості хворих на грип відбувалося зниження кількості хворих на COVID-19. При цьому госпітальна летальність від грипу на кінець січня 2024 р. перевищувала госпітальну летальність від COVID-19: серед 176 хворих на грип померло 15 (8,5%) осіб, а серед 592 хворих на COVID-19 – 43 (7,3%) особи. У 8 (4,5%) хворих на грип одночасно виявлялася SARS-CoV-2-коінфекція, яка, за нашими даними, мала тяжчий перебіг (летальність – 62,5%).

Водночас, за даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) України, з 2 жовтня 2023 року до 21 січня 2024 року на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) перехворіли 2288 634 людини, що на 25% більше за аналогічний період сезону 2022/2023 рр. Також звертаємо увагу, що, за офіційними даними, по всій Україні на цей період часу померло лише 15 хворих на грип. На жаль, практика реєстрації тільки лабораторно-підтверджених випадків і тільки методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) (клінічно встановлені випадки та навіть ті, що підтверджені експрес-тестами, не реєструються) призводить до суттєвого заниження статистичних даних, а також у деяких випадках впливає на якість і своєчасність діагностування лікарями відповідної нозологічної форми (грип, COVID-19), а не просто ГРВІ, що є принциповим для цих хвороб, оскільки саме від них ми маємо засоби специфічної і, відповідно, ефективної протівірусної терапії. Розглянемо клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнт Ж., 26 років, захворів гостро 14.05.23, температура тіла підвищилася до 39 °С, з'явився біль у горлі. Приймав жарознижувальні препарати. 16.05.23 звернувся до ЛОР-лікаря у приватну клініку м. Києва. Попередній діагноз – «ГРВІ, гострий ринофаринготрахеїт». Швидкі тести на антигени вірусів грипу та SARS-CoV-2 негативні. Стан не поліпшився, і 18.05.23 о 13:30 був госпіталізований бригадою швидкої допомоги в інфекційне відділення Олександрівської лікарні. На догоспітальному етапі, у зв'язку з тяжкістю хвороби та зниженням SpO₂ до 92%, був введений дексаметазон у дозі 8 мг.

Скарги при поступленні на загальну слабкість, температуру 39,5 °С, біль у горлі, відчуття печіння за грудниною, сухий кашель, закладеність носа.

Об'єктивно: на момент поступлення пульс 97 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) 120/80 мм рт. ст., частота дихання 19/хв, SpO₂ 96%. Шкіра звичайного кольору, помірна гіперемія шкір, слизова ротоглотки гіперемована. У легенях

у нижніх відділах вислуховуються крепітація і різнокаліберні вологі хрипи на тлі ослабленого дихання. Менінгальні симптоми відсутні. Швидкі тести на антигени вірусів грипу і SARS-CoV-2 знову негативні.

Встановлений діагноз: «Гостре респіраторне захворювання. Гострий риноларинготрахеїт». Призначена базисна симптоматична терапія.

Через 15 год перебування в стаціонарі стан пацієнта раптово погіршився – задишка, АТ 80/50 мм рт. ст., пульс 130 уд./хв, частота дихання 28/хв, SpO₂ 75% при диханні атмосферним повітрям, вимушене сидіння положення в ліжку, температура 39,2 °С. 19.05.23 о 5:00 (6-та доба від початку хвороби) був переведений у відділення інфекційної реанімації. Переведений на неінвазивну ШВЛ у режимі СРАР (із постійним позитивним тиском; FiO₂ [уміст кисню у вдихуваному повітрі] 80-90%, РЕЕР [позитивний тиск у кінці видиху] 7-10 см H₂O). Призначені симпатоміетики. О 7:30 стан украй тяжкий, з'явилося кровохаркання, о 9:40 стан різко погіршився. Наросли явища серцево-дихальної недостатності. Гемодинаміка нестабільна. Пацієнт переведений на інвазивну ШВЛ. О 10:25 – зупинка серцевої діяльності. Серцево-легенева реанімація. Об 11:05 констатовано біологічну смерть. Лабораторні дослідження наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, у хворого дуже швидко, протягом декількох годин, не лише різко погіршився стан, а й відбулися суттєві зміни в загальному аналізі крові, які свідчать про те, що вірусу вдалося «зламати» ефективний захист організму: кількість лейкоцитів упала з 6,01×10⁹/л до 1,46×10⁹/л. Це може бути пов'язано як із властивостями самого збудника, так і зі слабкістю захисних сил організму з різних причин (хворий був переселенцем із Донецька). На рисунку 3 – зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК) пацієнта.



Рис. 3. Рентгенографія ОГК хворого Ж. Діагноз – ГРВІ (при поступленні). 6-й день хвороби. Двобічні зливні зони зниженої повітряності легень

Таблиця. Зміни в загальному аналізі крові пацієнта Ж., 26 років. 5-й день захворювання

Дата, час	Еритроцити 10 ¹² /л	Гемоглобін г/л	Тромбоцити 10 ⁹ /л	Лейкоцити 10 ⁹ /л	Лейкоцитарна формула (%)					ШОЕ мм/год
					Пал.	Сегм.	Еоз.	Лімф.	Мон.	
18.05 14:35	4,76	121	181	6,01	32	44	0	9 Абс. 0,34	15	20
19.05 09:32	4,81	126	103	1,46	7	1	2	36	4	7

При дослідженні секційного матеріалу (фрагменти легень) за допомогою методу ПЛР у хворого був виявлений фрагмент РНК вірусу грипу В.

Макроскопічно під час проведення розтину: найбільш виражені патологічні зміни були виявлені в органах дихання. Різко виражена гіперемія з поширеними крововиливами та вогнищевими некрозами слизової оболонки гортані, трахеї та основних бронхів. Легенева тканина з ознаками вираженого повнокров'я, темно-червоного кольору, помірно ущільнена, малоповітряна, поверхня розрізу паренхіми легень «лакована», з перерізаних відділів стікає значна кількість інтенсивно кров'янистої рідини, шматочки паренхіми з усіх часток легень тонуть у воді.

Мікроскопічно: у паренхімі легень виявлено різко виражені ознаки порушення гемомікроциркуляції – різко виражене повнокров'я судин з ознаками стазу, сладжу, пристінкового тромбозу з потовщенням судинних стінок унаслідок плазматичного просочення, масивні крововиливи внаслідок підвищеної проникності судин. Більшість альвеол розширені, заповнені еритроцитами та плазмою (рис. 4). У просвіті значної кількості альвеол виявляється еозинофільний білковий ексудат із сіточкою фібрину, злущеними альвеолоцитами, поодинокими лімфоцитами, подекуди виявляються гіалінові мембрани (рис. 5). Значна частка міжальвеолярних мембран – з ознаками розриву, визначаються ділянки дистелектазів, ателектазів. Вогнищево виявляється потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок набряку та інфільтрації лімфоїдними клітинами, у просвіті

деяких альвеол – геморагічний компонент та клітини лімфоїдного ряду (рис. 6).

Заключний клінічний діагноз: «Гостре респіраторне захворювання. Позагоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, у край тяжкий перебіг. ГРДС. Дихальна недостатність 3 ст.».

Патологоанатомічний діагноз: «ГРИП В (ПЛР+), тяжкий перебіг: двобічна тотальна серозно-геморагічна пневмонія. Гострий респіраторний дистрес-синдром. Легенева недостатність. Жирова дистрофія печінки. Набряк головного мозку».

Особливістю цього випадку є те, що захворювання виникло в зовсім нетиповий сезон (у травні), що, імовірно, і вплинуло на заключення лікарів: ніхто з них, описуючи типову картину грипу (респіраторний синдром з ознаками трахеїту), не встановив нозологічну форму. По суті, грип і є ГРВІ, але наявність специфічної терапії грипу, швидкість розвитку негативних і незворотних змін у легенях мало змусили клініцистів визначити нозологічну форму (за клінічними ознаками) задля своєчасного призначення необхідного лікування.

За міжнародними рекомендаціями треба якнайшвидше починати емпіричне лікування озельтамівіром усіх госпіталізованих пацієнтів із підозрою на грип, незалежно від наявності SARS-CoV-2-коінфекції і не чекаючи результатів будь-яких тестів на грип [6].

Місце діагностики у прийнятті рішення щодо лікування

На нашу думку, у період тяжкого сезону ГРВІ та грипу цю рекомендацію необхідно транслювати і на амбулаторну ланку, тому що ефективність застосування етіотропних протівірусних препаратів у стаціонарі значно менша, ніж у дебюті захворювання.

З метою диференційної діагностики застосовують експрес-тести для виявлення інших респіраторних вірусів (аденовіруси, RSV, риновіруси).

Негативні результати експрес-тестів і/або ПЛР можуть бути зумовлені декількома причинами:

1. Порушення методики забору матеріалу згідно з інструкцією.
2. Запізне дослідження. Так, експрес-тест на грип рекомендується проводити в перші 48-72 год захворювання, експрес-тест на виявлення антигену збудника COVID-19 – у перші 5-7 днів після появи симптомів у пацієнта. Це не означає, що не треба проводити тестування в більш пізні періоди хвороби, але вірогідність отримання позитивного результату у визначені періоди більша.
3. Забір матеріалу після застосування протівірусних засобів, у тому числі місцевої дії.
4. Неправильне транспортування зразків (у разі проведення ПЛР).
5. Ураження вірусом переважно нижніх дихальних шляхів (як в описаному вище клінічному випадку).

У 2024 р., починаючи з пізньої весни та протягом літа, у деяких країнах Європи спостерігали підвищення

активності SARS-CoV-2 на етапах первинної та вторинної медичної допомоги. Час виникнення епідемії різниться між країнами, у більшості з них зараз спостерігається стабільна ситуація або тенденція до зниження. Однак у деяких країнах продовжують спостерігати підвищені рівні позитивних результатів тестів. Позитивний результат тесту на SARS-CoV-2 у закладах вторинної медичної допомоги залишається нижчим за рівень, який спостерігали протягом попередніх сезонів у цю пору року. Найвища позитивність тесту спостерігається серед осіб віком ≥ 65 років, що вказує на те, що вразливі групи населення залишаються з ризиком розвитку тяжкого захворювання. Варіант SARS-CoV-2 BA.2.86 і його підваріанти, у тому числі KP.3 (FLiRT), продовжують домінувати в країнах Європи [15].

Сезонний грип щороку вбиває сотні тисяч людей в усьому світі, спричиняючи в середньому 400 тис смертей. Основні причини – пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром та інші респіраторні синдроми (наприклад, бронхообструкція). Також люди помирають від інших ускладнень грипу, таких як інсульт, серцеві розлади, але глобальних оцінок їхньої кількості немає. Найтяжчий перебіг грипу в немовлят і літніх людей: в Європі серед осіб старше 65 років смертність у середньому становить 31 випадок на 100 тис населення (рис. 7).

Через бідність, погіршення здоров'я, обмежений доступ до медичної допомоги та нижчий рівень вакцинації смертність від грипу вища в країнах Південної Америки, Африки, Південної Азії, ніж у Європі та Північній Америці.

На жаль, досі у клінічній практиці існує думка, що діагноз грипу та COVID-2019 можна встановити лише після лабораторного підтвердження діагнозу. Більше того, протівірусне лікування рекомендують призначати також тільки після таким чином встановленого діагнозу. Це вкрай хибне і небезпечне переконання, особливо в разі грипу. Навіть на відміну від COVID-19, грип не дає нам часу на роздуми, незворотні зміни в легенях можуть швидко наростати вже з перших днів хвороби, що робить неможливою або вкрай малоефективною нашу подальшу терапію. Тому, відповідно до міжнародних рекомендацій і спираючись на здоровий глузд, діагноз грипу встановлюють на підставі клінічних даних для своєчасного призначення протівірусного лікування та запобігання швидкому прогресуванню хвороби. Така тактика особливо важлива саме в тяжкі сезони грипу, оскільки вони спричинені високовірусними варіантами збудника. Будь-яке лабораторне дослідження (експрес-тест, ПЛР) тільки підтверджує наш діагноз, але не виключає його!

Нерозуміння цих простих речей призводить до того, що ми втрачаємо пацієнтів від хвороб, проти яких є ефективні методи специфічного лікування, але їхня найбільша ефективність спостерігається в разі своєчасного призначення, а саме – з перших днів, а краще – годин хвороби!

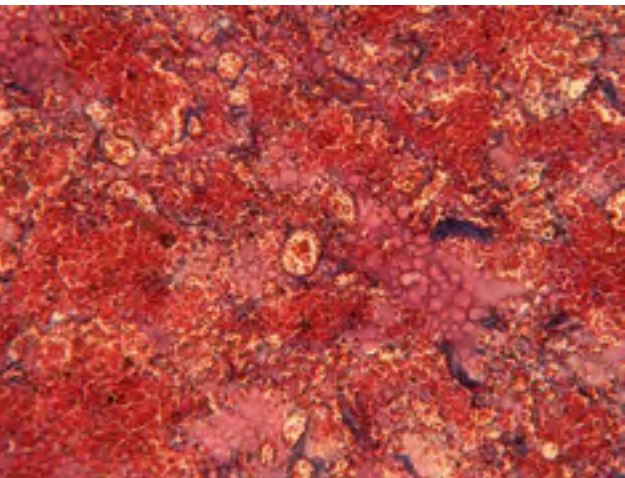


Рис. 4. Просвіти альвеол із розривом міжальвеолярних перегородок, заповнені еритроцитами та еозинофільною (білковою) рідиною. Заб. гематоксиліном-еозином. 36. 75

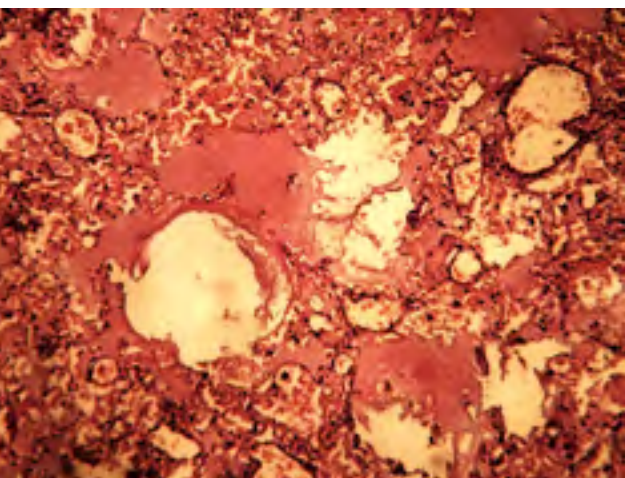


Рис. 5. Альвеоли зі зруйнованими міжальвеолярними перегородками, у просвіті фібрин, гіалінові мембрани. Заб. гематоксиліном-еозином. 36. 100

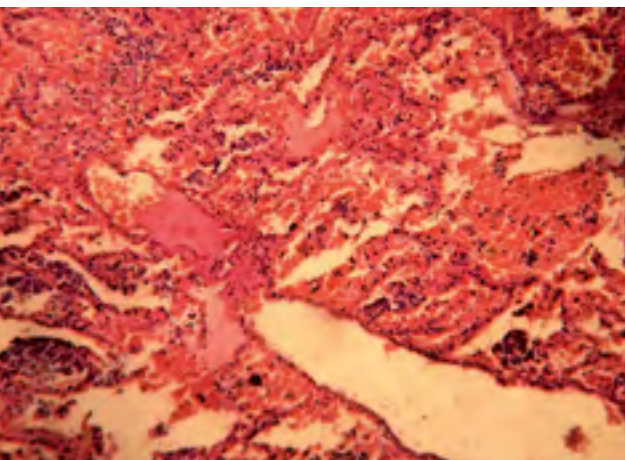


Рис. 6. Просвіти альвеол із геморагічним компонентом і клітинами лімфоїдного ряду. Заб. гематоксиліном-еозином. 36. 100.

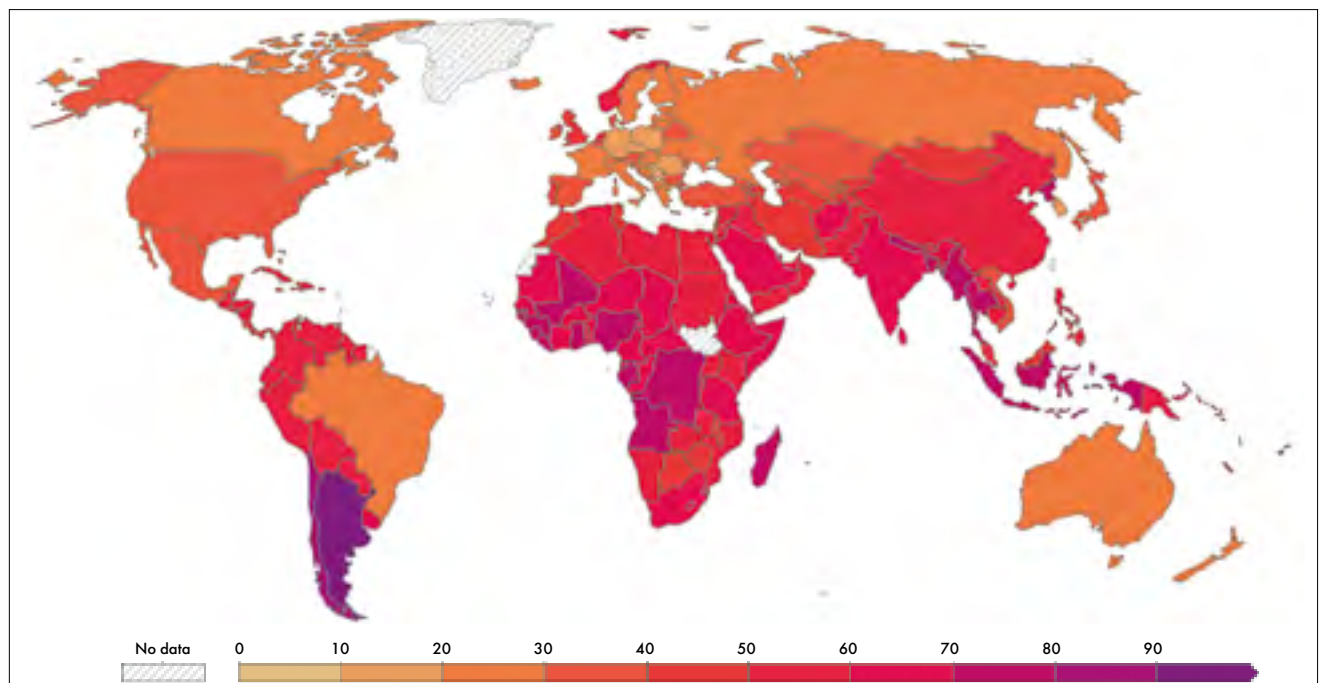


Рис. 2. Показники смертності від грипу осіб віком понад 65 років у різних країнах світу

Продовження на стор. 12.

УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРМАСКО» ПРОПОНУЄ

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

✓ ВИСОКА ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ! ✓ ПРАЦЮЮТЬ ВЖЕ ПРИ ПЕРШИХ СИМПТОМАХ!

Тести для діагностики COVID-19 та ГРИПУ



CITO TEST® COVID-19 Ag

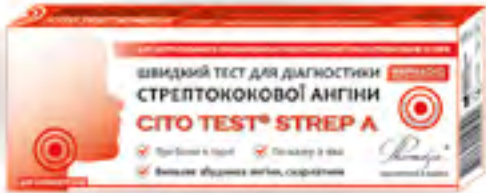


CITO TEST® Грип



CITO TEST® COMBO Ag COVID-19 – ГРИП

Тест для діагностики стрептококового тонзиліту, скарлатини



CITO TEST®
STREP A

ШВИДКО
оцінка результату
через 5-15 хв

ПРОСТО
проста процедура
тестування

ДОСТУПНО
в аптеках та
медзакладах

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ КОЖНОГО ЛІКАРЯ!

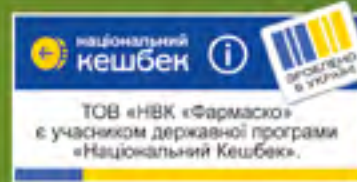
ТОВ «НВК «ФАРМАСКО»,
тел./факс: +38 (044) 537 08 04,
e-mail: contact@pharmasco.com,
www.pharmasco.com



Дізнайтеся більше про тести «ФАРМАСКО»

ФАРМАСКО

Ми робимо інновації в діагностиці доступними в Україні



ФЛУКАП

озельтамівір 75 мг, капсули №10



Коли віруси грипу загрожують здоров'ю,
Вам і Вашим близьким потрібна турбота
і надійний захист!

Лікування і профілактика грипу
згідно Рекомендацій МОЗ України та ВООЗ

Якість препаратів Hetero,
яка визнана в більше ніж в 100 країнах світу!

Препарат прямої дії на вірус грипу!



ФЛУКАП - надійний захист від грипу з доведеною ефективністю!
А турбота про близьких хай залишається завжди.

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Повна інформація про лікаський засіб виступає в інструкції для медичного застосування. РПД: «ФлуКап» (ФлуКап) (ФЛУКАП) РПД № 144/2010/01/01 Склад: діюча речовина: озельтамівір (oseltamivir), 1 капсула містить 75 мг озельтамівіру. Лікарська форма: капсули. Фармакологічна група: Протигрипні засоби для системного застосування. Протигрипні засоби прямої дії. Інгібітори нейрамініди. Озельтамівір. Код АТХ: J05A.H02. Показання: лікування грипу. Профілактика грипу.

Протипризначення, підвищена чутливість до озельтамівіру або будь-якої з допоміжних речовин у складі лікарського засобу. Побічні ефекти: у дорослих/підлітків при гострому озельтамівіру для лікування грипу найчастішими побічними ефектами вважаються біль у животі і нудота, при прийомі для профілактики грипу – нудота. Більшість побічних ефектів, включаючи, як правило, у літоскопичній формі, зникають протягом 1-2 днів. Рідко повідомляють про такі побічні реакції: анорексія та анорексія гострих реакцій, порушення з боку печінки (підвищення рівня білірубіну, порушення функції печінки та холестази), ангіонгортангічний набряк, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроз, дисперсно-токсична кропив'янка та нейтропенічний розлад.

О.А. Голубовська, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри, О.В. Безродна, к. мед. н., доцент, кафедра інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Сезон респіраторних інфекцій: що треба пам'ятати лікарям-практикам

Продовження. Початок на стор. 10.

За умови одночасної циркуляції вірусу грипу і SARS-CoV-2 Національна служба США (National Institutes of Health, NIH) рекомендує такі підходи до тестування:

- Клініцисти мають контролювати місцеву активність грипу та SARS-CoV-2-інфекції протягом сезону грипу.
- Тільки за допомогою тестування можна розрізнити інфекцію SARS-CoV-2 і грипу і виявити коінфекцію цими вірусами.
- Рекомендується проводити тестування на грип на додаток до тестування на SARS-CoV-2 в амбулаторних пацієнтів із ГРВІ, якщо результати змінять клінічну стратегію ведення пацієнта (наприклад, призначення протівірусного лікування грипу і/або вирішення питання про екстрену хіміопрофілактику грипу).
- Рекомендується проводити тестування на обидва віруси в усіх госпіталізованих пацієнтів із ГРВІ.

Треба пам'ятати, що коінфекцію цими двома вірусами можна виявити лише за допомогою тестування, але за наявності відповідної клінічної картини захворювання клініцисти мають застосовувати персоналізований підхід до терапії. Наприклад, у разі позитивного тесту на грип у хворого може бути клініко-лабораторна динаміка, характерна для COVID-19 (хвилеподібний перебіг хвороби з розвитком гострої дихальної недостатності, підвищенням рівнів СРБ, зниженням абсолютної кількості лімфоцитів тощо). На наш погляд, це ті випадки коінфекції грипу та COVID-19, які ми не можемо підтвердити лабораторно, але лікуємо відповідно до наявних клініко-лабораторних даних.

При перших симптомах ГРВІ, особливо в разі обмеження можливостей проведення ПЛР (біля ліжка хворого, в амбулаторних умовах, при надходженні хворого до стаціонару для отримання швидкого результату), **рекомендується провести експрес-тест на грип, COVID-19 та, за необхідності, інші респіраторні вірусні інфекції**. Ці тести використовують також для самоконтролю, а в США і деяких країнах Європейського союзу в тяжкі сезони респіраторних хвороб фармацевтам, які мають ліцензію, дозволено робити такі тести при зверненні хворих до аптек і за позитивного результату відразу видавати протівірусний препарат. Так було і в пандемію грипу 2009/2010 рр., і в пандемію COVID-19 [13].

Серед українських виробників швидких тестів компанія «Фармаско» представляє лінійку тестів для діагностики грипу, коронавірусної, аденовірусної, RSV-інфекцій. При проведенні тесту самостійно пацієнт має можливість інформувати лікаря, який приймає остаточне рішення щодо ведення хворого.

В амбулаторних пацієнтів у період активності грипу клініцисти мають проводити тестування на вірус грипу в осіб групи ризику, у тому числі в осіб з ослабленим імунітетом, в яких є грипоподібне захворювання, пневмонія або неспецифічне респіраторне захворювання (наприклад, кашель без температури), якщо результат тестування вплине на клінічне лікування і/або призначення екстреної хіміопрофілактики захворювання. Також треба перевіряти на грип пацієнтів із гострою появою респіраторних симптомів (*з гарячкою або без*), а також із загостренням хронічних захворювань (наприклад, ХОЗЛ, серцевою недостатністю, пневмонією). Можна проводити тестування на грип у пацієнтів із респіраторним синдромом без високого ризику ускладнень, якщо результати вплинуть на рішення щодо призначення протівірусного лікування, скорочення використання непотрібних антибіотиків або вирішення питання щодо хіміопрофілактики контактних осіб [6].

Клініцисти мають перевіряти на грип усіх пацієнтів, які потребують госпіталізації, з гострим респіраторним захворюванням, у тому числі пневмонією (*з гарячкою або без*). Також тестуванню на грип підлягають усі пацієнти з раптовим загостренням серцево-легеневих хвороб, ХОЗЛ, серцевої недостатності тощо, оскільки грип може бути пов'язаний із загостренням основних захворювань. Лікарі мають перевірити на грип усіх пацієнтів з ослабленим імунітетом. Якщо в пацієнтів під час госпіталізації розвиваються гострі респіраторні симптоми (*з гарячкою або без*), або ГРДС без чіткого альтернативного діагнозу, пацієнтів необхідно перевіряти на грип. Також треба розглянути можливість тестування пацієнтів на інші патогени, виходячи з конкретних клінічних обставин [6, 7].

Лікування вірусних інфекцій складне через обмежену кількість ефективних етіотропних препаратів і/або відсутність широкого доступу до них. З іншого боку, ГРВІ є найпоширенішими захворюваннями і посідають перше місце серед причин непрацездатності – навіть у міжепідемічний період на них страждає понад 1/6 частини населення планети.

У комплексній терапії вірусних пневмоній застосовують методи оксигенації, симптоматичне лікування (жарознижувальні, анагететики). Але **найефективнішим є призначення протівірусної терапії, причому якнайшвидше після встановлення відповідного діагнозу**. У разі подальшого прогресування хвороби ефективність протівірусних препаратів дещо знижується, але це не завжди є підставою для відмови від етіотропної терапії, оскільки в будь-якому разі важливим є пригнічення вірусної реплікації. З іншого боку, за тяжкого перебігу захворювання вірусна реплікація в організмі людини може бути досить тривалою, тому тяжких хворих тестують у будь-який період хвороби, і неодноразово.

Так, дослідження показали, що за тяжкого перебігу COVID-19 життєздатний вірус виявляють навіть після 30-го дня захворювання, що робить актуальним протівірусну терапію таким хворим не лише на амбулаторному етапі, а й при розвитку дихальної недостатності, причому єдиним дозволеним препаратом у такому разі є ремдесивір. Нірматрелвір/ритонавір (Паксловід) показує найбільшу ефективність як препарат специфічної дії для лікування COVID-19 на амбулаторному етапі. Молнупіравір рекомендований NIH, але не дозволений Європейським агентством із лікарських засобів (The European Medicines Agency – EMA) у 2023 р., тому що «на підставі сукупності даних неможливо зробити висновок, що молнупіравір може зменшити ризик госпіталізації чи смерті або скоротити тривалість хвороби чи час до одужання в дорослих із ризиком тяжкого захворювання». При застосуванні нірматрелвіру/ритонавіру потрібно враховувати численні лікарські взаємодії.

У разі грипу найефективнішими є засоби специфічної етіотропної терапії, такі як озельтамівір (75 мг на добу), занамавір (2 інгаляції по 5 мг 2 р./добу, добова інгаляційна доза 20 мг), тривалість лікування, як правило, 5 днів. Ці препарати належать до інгібіторів нейрамінідази вірусу.

Балоксавір марбоксил є пропрепаратом, який шляхом гідролізу перетворюється на балоксавір, активну форму з протівірусною активністю щодо вірусу грипу. Нині в Україні є доступним лише озельтамівір. Якщо немає доступу до препаратів специфічної дії, доцільним є застосування етіотропних протівірусних препаратів неспецифічної дії.

Застосування адамантанів (ремантадин) пов'язане з появою резистентності вірусу грипу, багато сучасних штамів до них нечутливі, у тому числі вірус грипу А/Н1N1, тому емпіричне використання цих засобів не рекомендується [8]. Пташиний грип А/Н5N1 необхідно лікувати озельтамівіром навіть після 48 год після появи симптомів, оскільки повідомлялося про зниження смертності госпіталізованих осіб у разі його застосування. Оптимальна тривалість лікування і доза невідомі, але ВОЗ рекомендує розглянути питання про призначення більшої дози озельтамівіру (наприклад, 150 мг перорально двічі на добу) і більшу тривалість терапії за тяжкого перебігу захворювання.

Треба пам'ятати, що пташиний грип H5N1 виявив резистентність до озельтамівіру (мутації H274Y і N294S). Проте резистентні штами залишалися чутливими до занамавіру. Деякі віруси, що циркулюють у птахів, продемонстрували знижену чутливість до занамавіру, але чутливість до адамантанів. Таким чином, для резистентних штамів можна розглянути комбіновану терапію інгібітором нейрамінідази та адамантаном або озельтамівіром і рибавирином; іноді рекомендують навіть потрійну терапію інгібітором нейрамінідази, адамантаном і рибавирином [8]. За тяжкого перебігу небезпечної хвороби, особливо вірусного походження, доцільним є навіть комбінація різних препаратів із протівірусною активністю для посилення ефекту, але це рішення треба приймати швидко, на початку хвороби і до появи невідкладних станів у хворого. На жаль, одним із можливих збудників «хвороби Х», середня летальність від якої зараз в Європі становить 52%, експерти вважають і вірус пташиного грипу [10].

В Україні доступний генеричний препарат озельтамівіру – Флукап 75 мг від компанії HETERO для лікування всіх типів грипу. Всесвітньо відома фармацевтична компанія HETERO займається розробкою, виробництвом високоякісних лікарських препаратів різних терапевтичних напрямів та постачає їх більше ніж в 100 країн світу. Флукап – це перший генеричний препарат озельтамівіру, який увійшов до списку «Затверджені лікарські засоби з оцінками терапевтичної

еквівалентності» від U.S. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, U.S. Food and Drug Administration), який прийнято називати «Orange Book» (FDA's Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations; Orange Book).

Озельтамівір є протівірусним засобом і належить до групи інгібіторів нейрамінідази. Препарати цієї групи діють безпосередньо на нейрамінідазу вірусу грипу, запобігаючи його розмноженню та поширенню в організмі людини. Найефективнішим є лікування озельтамівіром у перші 48 год, але коли симптоми захворювання тривають, а особливо коли вони прогресують, озельтамівір призначають у будь-який період хвороби з метою пригнічення реплікації збудника.

Згідно з рекомендаціями CDC (Центри з контролю та профілактики захворювань у США, Centers for Disease Control and Prevention), доступний у нашій країні озельтамівір може застосовуватися для лікування грипу в пацієнтів від 14 днів життя (3 мг/кг двічі на день) і старше у дозі 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів. Оскільки в нас відсутня готова суспензія для дітей, приготувати розчин можна самостійно, розчинивши касулу 75 мг на 5 мл води і застосовувати таким чином, набравши потрібну кількість. Якщо вага дитини:

- ≤15 кг – 30 мг двічі на день (2 мл на один прийом);
- 15-23 кг – 45 мг двічі на день (3 мл на один прийом);
- 23-40 кг – 60 мг двічі на день (4 мл на один прийом).

Як екстрену профілактику для груп ризику в перші 48 год з моменту контакту із хворим на грип застосовують 75 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. Хворим із порушенням функції нирок із кліренсом креатиніну 10-30 мл/хв необхідна корекція дози (30 мг 1 раз на добу протягом 5 днів); при кліренсі креатиніну менше 10 мл/хв – даних про застосування немає. Переносимість препарату краща, якщо його приймають під час їди. Флукап застосовують також у дітей віком від 1 року для лікування і профілактики грипу.

Грип – дуже небезпечно і підступне захворювання, де фактор часу має вирішальне значення для збереження життя пацієнтів. Треба пам'ятати, що за кілька днів у певної категорії людей, переважно з груп ризику, можуть розвинути незворотні зміни. У період сумісної циркуляції та активності вірусів грипу та SARS-CoV-2 ризику посилюються. Тому відповідальність людей за своє здоров'я виражається в тому, щоби вчасно звертатися до лікаря, особливо якщо є ризик тяжкого перебігу захворювання, а відповідальність лікарів первинної медико-санітарної допомоги – стежити за динамікою розвитку епідемічного процесу, правильно інформувати пацієнтів про групи ризику, до яких вони можуть належати, і, звичайно ж, правильно вести пацієнтів в амбулаторних умовах або вчасно спрямовувати їх на стаціонарне лікування. У нагоді в таких випадках як лікарям, так і пацієнтам будуть швидкі тести CITO TEST® Грип, CITO TEST® COVID-19, CITO TEST® COMBO Ag COVID-19 – ГРИП, CITO TEST® Influenza A+B-RSV-ADENO RESPI від українського виробника «Фармаско», які допомагають виявити активну інфекцію, є простими у застосуванні і дають можливість провести тестування швидко і в будь-якому місці.

Медична компанія «Фармаско» вже 22 роки забезпечує фахівців вітчизняної галузі охорони здоров'я та споживачів високочутливими, простими у використанні засобами експрес-діагностики, лабораторним і лікувально-діагностичним обладнанням, пропонуючи продукцію та послуги найвищої якості. 2002 року компанія запровадила в широкомасштабну практику скринінгове тестування за допомогою експрес-тестів і сприяла обізнаності щодо можливостей такої діагностики як фахівців охорони здоров'я, так і пацієнтів. За ці роки «Фармаско» забезпечила ринок України лінійками експрес-тестів на вагітність, виявлення наркотичних речовин, онкомаркерів, кардіомаркерів, для діагностики інфекційних хвороб, шлунково-кишкових захворювань та ін. Компанія «Фармаско» є визнаним експертом серед медичної спільноти і користується довірою споживачів своєї продукції.

Вчасна діагностика захворювання, зокрема грипу та COVID-19, є запорукою вчасної терапії та профілактики можливих ускладнень. Оголошено епідемію чи ні, є специфічні препарати для лікування грипу чи COVID-19 або немає – все це не може впливати на тактику ведення хворих, ми керуємося виключно стандартами надання медичної допомоги, усі інші питання поза зоною компетенції лікарів-практиків.

Список літератури – у редакції.

Діагностика, лікування і профілактика алергії на коров'яче молоко



Оновлені рекомендації Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології, ESPGHAN, 2023 р.

Алергія на білок коров'ячого молока (АКМ) – патологічний стан, властивий переважно дітям грудного або раннього віку. У немовлят, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, АКМ теж спостерігається, але вважається рідкісним явищем з тенденцією до гіпердіагностики. Водночас цей стан надмірно діагностується у малюків, яких годують сумішами. Гіпердіагностика АКМ набагато частіше явище, ніж недостатня клінічна настороженість, хоча потенційно шкідливі наслідки має кожен із цих підходів. В оновлених рекомендаціях Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) 2023 року розглянуто клінічні варіанти синдрому з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), роль дієтичного харчування в лікуванні АКМ, вплив патологічного стану на вигодовування, розвиток дитини і якість життя, роль гідролізованих рисових сумішей, сої та рослинного дитячого харчування, вибір діагностичного і лікувального підходу.

Ключові слова: алергія на білок коров'ячого молока, грудне вигодовування, ESPGHAN

У 2012 р. ESPGHAN ухвалило рекомендації з діагностики, лікування і профілактики АКМ. У 2023 р. фахівці товариства оновили настанову, звернувши особливу увагу на клінічні прояви цього синдрому з боку ШКТ. Зазначається, що зміни характеристик випорожнень, відраза до годування або випадкові плями крові у випорожненнях є частими можливими проявами, але загалом не мають вважатися діагностичною ознакою АКМ незалежно від попереднього годування дитини коров'ячим молоком. За твердженням експертів ESPGHAN, основним діагностичним орієнтиром є результат провокаційного тесту після короткої елімінаційної дієти протягом 2–4 тижнів.

Важливі оновлення стосуються таких положень:

- роль дієтичного харчування в запобіганні, діагностиці та лікуванні АКМ;
- рекомендації з дієтичного харчування;
- вплив АКМ на вигодовування, розвиток дитини і якість життя;
- роль гідролізованих рисових сумішей, сої та рослинного дитячого харчування в діагностичних і терапевтичних підходах за наявності АКМ.

При підготовці консенсусних рекомендацій експертами опрацьовані тематичні системні огляди та метааналізи бази даних Medline з моменту публікації попереднього документа ESPGHAN до травня 2022 року, зокрема теми, які не обговорювалися в настанові 2012 року. Після ухвалення згоди щодо рукопису сформульовані основні твердження з голосуванням та оцінкою за кожне від 1 до 9 балів. Оцінка >6 вважалася згодою. У запропонованій публікації подано ключові положення оновлень. Повний текст наведено у виданні Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 26 липня 2023 року [15].

Епідеміологія

Справжня поширеність АКМ залишається суперечливою, зважаючи на різні методи визначення цього стану. АКМ, підтверджена харчовою пробою, спостерігається в 1% немовлят, тоді як тривожний плач, блювання або висипання зазначено у 15–20% дітей [7]. Відповідно до звіту когортного дослідження Euro-Prevall [17], імуноглобулін (Ig) E-незалежна АКМ спостерігається менш ніж в 1% немовлят.

• *Поширеною є гіпердіагностика АКМ. Водночас поширеність верифікованої патології в немовлят і дітей раннього віку становить <1%.*

Клінічні прояви з боку травної системи

Зважаючи на довгострокові наслідки, діагноз АКМ має бути обґрунтований даними анамнезу і фізикального обстеження [11]. У більшості немовлят симптоми АКМ можуть бути клінічно розпізнані як IgE-опосередковані, IgE-незалежні та змішані. При IgE-опосередкованій алергії початкові клінічні прояви часто спостерігають протягом декількох хвилин після годування. При IgE-незалежній алергії поява симптоматики виявляється через 2 год і пізніше (6–72 год). Розрізняють легкі, помірні та тяжкі прояви АКМ [16]. Однак при IgE-опосередкованій алергії ступінь тяжкості часто зумовлюють зовнішні фактори, і анафілаксія є найтяжчим проявом. Симптоми IgE-незалежної АКМ охоплюють широкий діапазон і варіюють від легкої ректальної кровотечі при проктоколіті, спричиненому білком коров'ячого молока (БКМ), до нестримного блювання і септичних ознак, які можна спостерігати при синдромі ентероколіту, індукованого харчовими білками (ЕКХБ). Більшість немовлят із підозрою на АКМ мають легку або помірну IgE-незалежну алергію [16], при якій, за винятком анафілаксії у 1–4% дітей, специфічні симптоми відсутні. Переважають шкірні прояви (70–75%), рідше – з боку ШКТ (13–34%) і дихання (1–8%).

• *Шлунково-кишкові симптоми можуть бути спричинені взаємодією таких факторів, як езофагіт і запалення ШКТ, порушення моторики кишечника, вісцеральна гіпералгезія, дисбактеріоз тощо. Наявність алергії в сімейному анамнезі,*

ураження кількох систем органів (травної, шкірної, дихальної) і відсутність покращення від звичайних лікувальних заходів підвищує ймовірність, хоча не є діагностичною ознакою IgE-незалежної АКМ [9]. Передбачуваний збіг між АКМ і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) можна очікувати менш ніж в 1% немовлят, які перебувають на грудному або штучному вигодовуванні [12]. Дані про поширеність АКМ у немовлят із функціональними шлунково-кишковими розладами (ФШКР), наприклад кольками і регургітацією, які, відповідно до IV Римських критеріїв, є розладами кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), суперечливі. У більшості дітей ці прояви зникають у віці від 5 міс до 1 року. Однак у деяких немовлят харчові алергени відіграють роль тригера ФШКР, які виникають у зв'язку з іншими шлунково-кишковими, респіраторними чи шкірними проявами, а також на тлі затримки росту. Проявами IgE-незалежної АКМ може бути алергійний проктоколіт, індукований харчовими білками (АПКХБ), ентероколіт, індукований харчовими білками (ЕКХБ), та еозинофільні шлунково-кишкові розлади.

Алергійний проктоколіт, індукований харчовими білками

Поширеним симптомом АПКХБ є гематохезія, що проявляється частою діареєю із слизовими прожилками у здорових немовлят. У передбачувано здорових немовлят зелені або слизові випорожнення не можна розглядати як симптоми АКМ. АПКХБ частіше виникає протягом перших тижнів життя. Стан характеризується запаленням дистального відділу товстої кишки у відповідь на один або кілька харчових білків через IgE-незалежний механізм. Лікування за відсутності інших атопічних симптомів у немовлят виключно на грудному вигодовуванні обмежене спостереженням без дієтичного втручання протягом першого місяця, оскільки частіше це доброякісний і самообмежувальний розлад. Дієтичні обмеження для матері зазвичай не є необхідними. Для немовлят виключно на грудному вигодовуванні діагноз АКМ треба розглядати лише в рідкісних випадках [1]. Якщо була розпочата 2–4-тижнева діагностична елімінаційна дієта, рекомендується повторне пробне застосування коров'ячого молока. Необхідність виключення коров'ячого молока з раціону матері або дитини для лікування загальних симптомів у немовлят без підтвердженої АКМ клінічно не доведена. Необхідно заохочувати грудне вигодовування. В окремих випадках у немовлят із довготривалою і тяжкою гематохезією можна розглянути виключення коров'ячого молока з раціону матері.

• *АПКХБ виникає переважно у немовлят на грудному вигодовуванні і в більшості випадків є доброякісним станом, що легко розпізнається; може не потребувати лікування у деяких немовлят на грудному вигодовуванні, залежно від тяжкості і частоти гематохезії.*

Ентероколіт, індукований харчовими білками

ЕКХБ – стан, зумовлений IgE-незалежним механізмом алергії, а БКМ є одним із найпоширеніших тригерів. Проявами гострого ЕКХБ є повторюване тривале блювання приблизно через 1–4 год після годування. Якщо блювання виникає незабаром після годування дитини, визначення специфічного IgE може сприяти диференціації IgE-опосередкованого блювання від ЕКХБ. Блювання часто супроводжується млявістю та блідістю. Водяниста діарея (іноді з кров'ю і слизом) може розвиватися протягом 5–10 год після годування і тривати до однієї доби. Відстрочений початок і відсутність шкірних та респіраторних симптомів свідчать про системну реакцію, відмінну від анафілаксії. Тяжкий перебіг може прогресувати до розвитку гіпотермії, метемоглобінемії, метаболічного ацидозу та артеріальної гіпотензії, імітуючи сепсис. Більшість дітей із гострим ЕКХБ почувуються добре між епізодами, зберігається фізіологічне збільшення маси тіла. Хронічний перебіг ЕКХБ описаний майже виключно у немовлят до 4 міс, яких годували коров'ячим молоком або соєвими сумішами [8].

Проявами є хронічне або перемижне блювання, водяниста діарея, зневоднення, затримка росту. У немовлят зі стійкими шлунково-кишковими проявами про наявність хронічного ЕКХБ, індукованого БКМ, можуть свідчити гіпоальбумінемія та затримка росту. Після усунення харчового тригера симптоми зникають, але випадкове годування здатне спричинити загострення ЕКХБ протягом 1–4 годин. Діагноз захворювання ґрунтується на клінічному анамнезі та ознаках поліпшення стану дитини після відміни передбачуваної тригерової їжі. У диференційній діагностиці виключають інші потенційні причини і проводять провокаційний харчовий тест (ПХТ) під наглядом лікаря, якщо співвідношення ризик/користь є сприятливим і анамнез незрозумілий. ПХТ допомагає визначити, чи все ще є в дитини алергія на харчовий тригер, і може бути виконана через 12–18 міс після останньої реакції [8].

• *Гострий ЕКХБ потенційно потребує невідкладної медичної допомоги. Точна діагностика ускладнена і ґрунтується на визначенні симптомів і часу їх появи, даних анамнезу, поліпшенні стану дитини після відміни передбачуваної тригерової їжі.*

Еозинофільні шлунково-кишкові розлади

Еозинофільні шлунково-кишкові розлади характеризуються збільшенням кількості еозинофілів у біоптатах тканин на тлі абдомінального болю, нудоти, блювання та діареї [2]. Дані про взаємозв'язок цього стану з АКМ невизначені, зважаючи на відсутність чітких референсних значень кількості еозинофілів у біоптатах слизової ШКТ.

• *АКМ вважається можливим фактором патогенезу еозинофільних шлунково-кишкових розладів.*

Еозинофільний езофагіт

Еозинофільний езофагіт є найбільш частим еозинофільним розладом ШКТ, який характеризується поєднанням наступних проявів: езофагеальних симптомів, у тому числі непереносимість їжі, ГЕРХ, дисфагія; запальних змін стравоходу з еозинофілією (≥ 15 у полі зору при стандарті виміру приблизно $0,3 \text{ мм}^2$); виключенням інших розладів, пов'язаних із подібними клінічними, гістологічними чи ендоскопічними ознаками [3].

• *АКМ є можливим фактором патогенезу еозинофільного езофагіту. Якщо підозра висока, біопсію тканин стравоходу треба проводити на тлі харчування, яке передбачає коров'яче молоко.*

АКМ і розлади кишково-мозкової взаємодії

Спектр симптомів, які можуть свідчити про наявність IgE-незалежної АКМ, широкий і неспецифічний, що сприяє гіпердіагностиці. Поширеність ФШКР у немовлят становить приблизно 25% [14]. Виключення коров'ячого молока часто поліпшує стан, що може бути пов'язано з неімунними впливами компонентів харчування на фізіологію ШКТ (наприклад, на спорожнення шлунка), природним перебігом або ефектом плацебо. Виведення лактози – ще один фактор, що ускладнює диференціацію алергічних реакцій, адже не існує специфічних діагностичних тестів диференціації ФШКР та IgE-незалежної АКМ, і перебіг кожного вказаного стану може поліпшитися на тлі елімінаційної дієти. У деяких немовлят харчові алергени виступають тригером ФШКР [6].

• *У деяких немовлят із підозрою на ФШКР може спостерігатися поліпшення стану після виключення з раціону коров'ячого молока незалежно від наявності АКМ. Не існує специфічних тестів для чіткої диференціації між АКМ і ФШКР.*

• *У дітей, які не реагують на звичайну терапію ФШКР, варто передбачити АКМ і запропонувати елімінаційну дієту протягом 2–4 тиж, після чого провести ПХТ.*

ГЕРХ

У дітей, які не відповідають на звичайну терапію ГЕРХ, можна передбачити АКМ і запропонувати обмежену в часі елімінаційну дієту, після чого провести ПХТ.

Дратівливість, плач і дитячі кольки

Даних про те, що дитячі кольки і дратівливість у немовлят можуть бути єдиним проявом АКМ, недостатньо. Рекомендації елімінаційної дієти протягом 2–4 тиж із наступним ПХТ не виправдані.

Розглядаючи можливість лікування дитячих кольок, при відповідності цього стану IV Римським критеріям, а також за підозри наявності АКМ у поєднанні з додатковими симптомами, можна рекомендувати елімінаційну дієту протягом 2–4 тиж із подальшим ПХТ.

Запор

У немовлят і дітей, які не відповідають на звичайне лікування запору, у тому числі на застосування проносних засобів в оптимальних дозах, можна передбачити наявність АКМ і розпочати елімінаційну дієту протягом 2-4 тиж, після чого провести ПХТ.

Функціональний абдомінальний біль

Дані, що підтверджують роль харчової алергії в патогенезі функціонального абдомінального болю (ФАБ), обмежені [10] і потребують додаткових доказів для з'ясування ролі алергії та імунної активації в розвитку больового синдрому. Призначення тимчасової обмежувальної дієти з виключенням коров'ячого молока для лікування ФАБ не рекомендоване.

Ризик інфекційних захворювань

Немовлята з АКМ можуть мати підвищену сприйнятливості до інфекцій. Вторинні результати досліджень свідчать про тенденцію до зменшення частоти і тяжкості інфекцій дихальних шляхів (головним чином) і ШКТ, а також зменшення призначення антибіотиків немовлятам з АКМ, які перебувають на елімінаційній дієті з додаванням пребіотиків, пробіотиків і синбіотиків [4]. У ретроспективному дослідженні з нестандартизованим визначенням АКМ у поєднанні зі шлунково-кишковими, шкірними, респіраторними і вушними інфекціями повідомлялося про ураження значно більшої кількості немовлят з АКМ, ніж здорових [13].

• За висновком ESPGHAN, немає достатніх доказів щодо високого ризику інфекційних захворювань у немовлят із АКМ.

Фактори ризику

• Відсутність даних про обтяжений сімейний алергологічний анамнез не виключає можливості АКМ. Фактори довкілля (забруднення, надмірне використання антибіотиків) є можливими факторами ризику АКМ.

Інструменти обізнаності та контролю лікування

За рекомендаціями ESPGHAN, вихідна оцінка показників за шкалою оцінки симптомів, пов'язаних із вживанням коров'ячого молока (Cow's milk-related symptom scores – CoMiSS) та їх зниження на тлі елімінаційної дієти можуть слугувати маркером АКМ, але не є вичерпно діагностичними.

Діагностична дієта з виключенням коров'ячого молока

• Відповідь на діагностичну елімінаційну дієту з наступним ПХТ є стандартом верифікації АКМ.

Діагностична елімінаційна дієта у немовлят на грудному вигодовуванні

• У рідкісних випадках, якщо передбачається наявність АКМ у немовляти виключно на грудному вигодовуванні, можна розглянути призначення діагностичної дієти матері з виключенням коров'ячого молока протягом 2-4 тиж, продовжуючи грудне вигодовування. Для підтвердження діагнозу в раціон матері потрібно повторно ввести цей продукт, відстежуючи симптоматику в дитини.

Діагностична елімінаційна дієта у немовлят на штучному вигодовуванні

• Для немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні, високогідролізована суміш (ВГС), отримана з коров'ячого молока, є першим вибором діагностичної елімінаційної дієти.

• Треба використовувати лише ВГС, отримані з коров'ячого молока, перевірені в рандомізованих клінічних дослідженнях.

• Використання гідролізатів сироватки або казеїну не рекомендовано.

• Для немовлят з АКМ і нестримною діареєю і/або з тяжким недоїданням кращим вибором може бути тимчасове застосування безлактозної суміші протягом 2-4 тижнів.

• Немовлятам, які перебувають на штучному вигодовуванні, суміш на основі амінокислот (АКС) у діагностичній елімінаційній дієті треба призначати лише в тяжких випадках або дітям із вираженою недостатністю харчування.

• Доказів для використання АКС для діагностичної елімінаційної дієти в кожній дитини з підозрою на АКМ недостатньо.

• Хоча гідролізовані рисові суміші (ГРС) менш вивчені, ніж ВГС на основі коров'ячого молока, їх можна розглядати як альтернативу діагностичній елімінаційній дієті.

• Соеві дитячі суміші не треба використовувати як перший вибір діагностичної елімінаційної дієти, але іноді їх можна обирати з індивідуальних причин.

Провокаційний харчовий тест

• При ІgE-опосередкованій алергії відповідь на діагностичну елімінаційну дієту потрібно очікувати протягом 1-2 тиж, при ІgE-незалежній алергії – протягом 2-4 тижнів.

• Подвійний сліпий плацебо-контрольований ПХТ є золотим стандартом для підтвердження діагнозу АКМ. У клінічній практиці відкритий ПХТ є клінічно і практично більш досяжним, ніж подвійний плацебо-контрольований, і достатнім для підтвердження діагнозу АКМ та розвитку пероральної толерантності.

• При ІgE-опосередкованій алергії ПХТ має проводитися під наглядом кваліфікованих медичних працівників. Подвійний плацебо-контрольований тест рекомендується для неясних випадків і дослідницьких цілей.

• Після отримання негативного результату подвійного плацебо-контрольованого тесту необхідно виконати ПХТ зі стандартним дозуванням, що відповідає віку, для виключення розвитку відтермінованої реакції.

• Якщо елімінаційна дієта не була ефективною для зменшення симптомів і/або відсутня симптоматика на тлі виконання ПХТ, діагноз АКМ не підтверджується.

Визначення специфічних ІgE і шкірний прик-тест

• Підвищення загального ІgE зазвичай не підтверджує діагноз АКМ.

• Підвищення показників специфічного ІgE (sІgE) і шкірного прик-тесту свідчать про сенсibilізацію до БКМ, але не верифікують АКМ, діагноз якої базується на наявності симптомів.

• Негативна прогностична цінність sІgE і шкірного прик-тесту є високою при визначенні ІgE-опосередкованої алергії.

Патч-тест на атопію

Патч-тест на атопію не рекомендується для рутинної діагностики ІgE-незалежної АКМ переважно через недостатність доказів відтворюваності та ефективності.

Компонентна діагностика і тест активації базофілів

Нині компонентна діагностика і тест активації базофілів не рекомендуються для рутинної діагностики АКМ через недостатність доказів відтворюваності та ефективності.

Ендоскопічна оцінка

Через відсутність специфічності гістологічних результатів доказів для рекомендації рутинної ендоскопії верхніх або нижніх відділів ШКТ для діагностики АКМ недостатньо.

Біологічні маркери

Визначення ІgG проти БКМ, біомаркерів (кальпротектину, альфа-1-антитрипсину, бета-дефензину), проведення тесту стимуляції алергенспецифічних лімфоцитів, оцінка гормонів тимусу та активаційних хемокінів регуляції клітинних процесів не рекомендовані в рутинній діагностиці АКМ.

Дієтичні аспекти елімінаційних дієт при АКМ

• Матерям, які дотримуються елімінаційної дієти, необхідно пропонувати професійні дієтичні консультації. Годуючим матерям рекомендуються добавки кальцію і вітаміну D.

• Прикорм потрібно розпочинати в тому самому віці, що і в дітей без АКМ. Рекомендовано введення нових продуктів, як і для немовлят без АКМ, за винятком молочних.

• Дієтичний моніторинг адекватного споживання макрота мікроелементів, зокрема вітаміну D і кальцію, необхідний у дітей, які перебувають на елімінаційній дієті з виключенням коров'ячого молока, особливо в дитині віком від 1 року.

• Оскільки дієти з виключенням коров'ячого молока можуть зумовлювати дефіцит мікроелементів і затримку росту дитини, важливим є ретельний моніторинг, особливо після введення прикорму.

• Для запобігання розвитку недостатності харчування, сприяння різноманітності раціону та формування здорової харчової поведінки батькам дітей, які перебувають на елімінаційній дієті, рекомендовано пропонувати професійні консультації дієтолога.

Ріст і розвиток немовлят з АКМ

Ретельний контроль антропометрії є обов'язковим для немовлят з АКМ, зважаючи на можливість затримки росту.

Поживний склад заміних сумішей при АКМ

Рекомендовано використовувати лише продукти для спеціального медичного харчування, зокрема ВГС і АКС, з відомими даними досліджень щодо росту і харчування дитини.

Практичні аспекти дієтичного лікування АКМ

• У немовлят, які перебувають на штучному вигодовуванні, ВГС, отримана з коров'ячого молока, є першим вибором для терапевтичної елімінаційної дієти.

• Немає достатніх доказів того, що додавання до ВНС про-, пре- або синбіотиків, вивчених до цього часу, поліпшує терапевтичну ефективність.

• Частково гідролізовані суміші (ЧГС) на основі коров'ячого молока не рекомендуються для лікування дітей з АКМ.

• АКС необхідно призначати немовлятам із тяжким перебігом АКМ або дітям із відсутньою або частковою відповіддю на ВГС.

• У терапевтичній елімінаційній дієті як альтернативу ВГС на основі коров'ячого молока можна розглянути використання ГРС.

• Якщо діагностична елімінаційна дієта з подальшим ПХТ показала ефективність соєвої дитячої суміші, такий продукт можна розглядати як альтернативу терапевтичній елімінаційній дієті з економічних, культурних і/або смакових причин.

Після першої терапевтичної елімінаційної дієти

• ПХТ після першого періоду терапевтичної елімінаційної дієти можна проводити за тим самим алгоритмом, що і після діагностичної елімінаційної дієти, або відповідно до моделі «молочної драбини», починаючи з невеликої кількості пряженого молока (наприклад, печива зі вмістом молока).

• Рекомендовано стандартизацію домашнього годування із застосуванням моделі «молочної драбини» і врахування місцевих харчових звичок.

Пероральна імунна терапія

Призначення пероральної імунної терапії окремим дітям із персистуючою ІgE-опосередкованою АКМ має проводитися лише у спеціалізованих центрах.

Дієтичне втручання як первинна профілактика АКМ Грудне вигодовування

Грудне вигодовування треба заохочувати завдяки численним перевагам, хоча його профілактичний вплив щодо АКМ не має послідовної аргументації. Дієтичні обмеження, крім тих, які виправдані для вагітної жінки, не рекомендовані під час вагітності і лактації для запобігання АКМ.

Уникнення раннього введення суміші з коров'ячим молоком

Немає переконливих доказів того, що уникнення або відтерміноване введення молочної суміші на основі коров'ячого молока знижує або підвищує ризик АКМ у немовлят групи високого ризику алергічних захворювань.

Питання про зменшення ризику АКМ у дітей раннього віку при уникненні регулярного споживання суміші на основі коров'ячого молока недостатньо аргументоване.

Для профілактики АКМ не рекомендований прикорм (застосування будь-якої молочної суміші, окрім грудного молока) протягом перших днів життя.

Білкові гідролізати

Для немовлят із задокументованим сімейним алерго-анамнезом, які не можуть перебувати виключно на грудному вигодовуванні, недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинне використання ЧГС, ВГС-Whey, ВГС-казеїну для профілактики АКМ.

Роль використання ГРС для запобігання АКМ не вивчалася.

Соеві суміші

Для немовлят із задокументованим сімейним алерго-анамнезом, які не отримують виключно грудне вигодовування, немає доказів для рекомендації соєвих сумішей із профілактичною метою.

Пробіотики, пребіотики, синбіотики

Доказів рекомендувати використання досліджених нині про-, пре- та синбіотиків для профілактики АКМ недостатньо.

Довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти

Недостатньо доказів для їх рекомендації з метою профілактики АКМ.

Вітамін D

Додатки вітаміну D не відіграють жодної ролі в профілактиці АКМ.

Економічна вартість АКМ

При виборі продукту для лікування АКМ потрібно враховувати його вартість і доступність.

Якість життя

Наявність АКМ може істотно погіршувати якість життя дитини та її батьків/опікунів.

Реферативний огляд статті Y. Vandenplas, I. Broekaert, M. Domellof et al. (2023) An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jul 26. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897

Підготувала **Наталія Савельєва-Кулик**

Алергологія: дослідження, відкриття, гайдлайни

Надмірне споживання солі може збільшити ризик загострень екземи

Дослідження Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (UCSF) виявило, що зміни в щоденному споживанні солі можуть провокувати загострення екземи. За словами дослідників із UCSF, дієта з високим вмістом натрію може збільшувати ризик екземи. Виявили, що вживання лише одного зайвого грама натрію на день підвищує ймовірність загострення на 22%.

Екзема, також відома як атопічний дерматит, є хронічним захворюванням, яке спричиняє сухість шкіри та свербіж. Це одне з найпоширеніших захворювань шкіри, яке вражає понад 31 млн людей у США, і незабаром на нього хворітиме кожна 10-та людина. Останнім часом патологія стає все більш поширеною, особливо в індустріально розвинених країнах, що може бути пов'язано з факторами довкілля і способом життя.

Для свого перехресного дослідження вчені проаналізували дані (зразки сечі та електронні медичні записи) понад 215 тис людей віком від 30 до 70 років із Біо-банку Великої Британії. За зразками сечі визначали, скільки натрію споживала кожна людина, і за кодами рецептів могли побачити, чи є в людей атопічний дерматит і яка його тяжкість. Виявили, що кожен додатковий грам натрію, що виділяється із сечею протягом 24 год, підвищує шанси діагностувати екзему на 11%, збільшує можливість розвитку гострої екземи на 16% і тяжчого перебігу захворювання на 11%.

Згодом розглянули дані 13 тис дорослих американців у Національному дослідженні здоров'я та харчування і виявили, що вживання лише одного додаткового грама натрію на день – менше половини чайної ложки кухонної солі – на 22% підвищувало можливість розвитку екземи.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2819233>

Бразильські вчені розробили хліб, який може допомогти запобігти астмі

Бразильські дослідники розробили хліб, який може запобігти астмі, респіраторному розладу, що є причиною приблизно 350 тис госпіталізацій на рік у SUS (Sistema Único de Saúde), національній мережі охорони здоров'я. Формула, заявка на патент якої була подана в Бразилії, описана у статті в журналі Current Developments in Nutrition. Хліб містить *Saccharomyces cerevisiae* UFMG A-905, штам пивних дріжджів із пробіотичними властивостями, який, як було показано, послаблює симптоми астми в мишей. Зараз дослідники планують подальші випробування за участю добровольців.

Пацієнти з астмою можуть отримати користь від прийому пробіотиків завдяки зв'язку з кишковою мікробіотою. Ці корисні бактерії, як правило, вводять у раціон або отримують із кисломолочними продуктами. У новому дослідженні працівники Університету Сан-Паулу вперше додали *S. cerevisiae* до хліба природного бродіння. Щоб оцінити потенціал винаходу, науковці протестували та порівняли три види хліба. Перший був ферментований за допомогою комерційних дріжджів, другий – *S. cerevisiae* UFMG A-905, а третій – *S. cerevisiae* UFMG A-905 і збагачений мікрокапсулами, що містять живі культури *S. cerevisiae* UFMG A-905. Інкапсульовані живі дріжджі додали, аби підвищити життєздатність і активність пробіотиків після запікання.

Мишей з астмою годували різними видами хліба протягом 27 днів. Наприкінці експерименту у тварин, яких годували хлібом із бактеріями, виявили менше запалення дихальних шляхів і нижчі рівні біомаркерів астми (інтерлейкіни (IL)-5 і 13, які є білками, що виділяються імунною системою). У мишей, яких годували хлібом, що містить мікрокапсульовані дріжджі, також знизилась гіперчутливість дихальних шляхів і рівень IL17A, ще одного біомаркера. Нині вчені створюють протоколи для клінічних випробувань для вивчення дії дріжджів на людей.

Джерело: [https://cdn.nutrition.org/article/S2475-2991\(24\)00076-3/fulltext](https://cdn.nutrition.org/article/S2475-2991(24)00076-3/fulltext)

Учені NIAID відкривають нові, пробіотичні, засоби лікування екземи

Дослідження Національного інституту алергії та інфекційних захворювань (NIAID) сприяло появі нового безрецептурного місцевого пробіотика проти екземи. Він створений на основі бактерій, що населяють здорову шкіру, – *Roseomonas*

mucosa. Місцеве застосування препаратів на основі *R. mucosa* може спростити або доповнити поточне лікування екземи. Створення ліків є результатом семирічних наукових відкриттів і досліджень у лабораторії інституту. Зараз вчені планують подати заявку до Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), щоби отримати дозвіл на безрецептурне використання препарату і зробити його доступним для більшості людей з екземою. Вихід пробіотика на ринок очікують уже цього року.

У пацієнтів з екземою має місце дисбаланс мікробіому шкіри і дефіцит певних шкірних ліпідів. Дослідники NIAID продемонстрували, що *R. mucosa* може допомогти відновити рівні необхідних сполук.

Учені виділили та культивували *R. mucosa* в лабораторії, провели доклінічні (у лабораторії та на тваринах) і клінічні (з пацієнтами) дослідження та зробили бактерії доступними для комерційного використання. Пробіотик розроблений компанією Skinesa і має назву дефенсин. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень понад 75% пацієнтів відчували полегшення перебігу екземи після застосування *R. mucosa*. Крім того, більшість учасників потребували менше кортикостероїдів для лікування патології, у них зменшилась інтенсивність свербіжу і поліпшилась якість життя. Ці переваги зберігались після закінчення лікування: терапевтичні штами *R. mucosa* в учасників дослідження виявлялися на шкірі до восьми місяців, упродовж яких велося спостереження.

Джерело: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/niaid-discovery-leads-novel-probiotic-eczema#>

Мазь, що містить молекули ДНК, допомагає боротися з алергійним контактним дерматитом

Дослідники з Боннського університету в Німеччині виділили молекулу ДНК, яка допомагає в боротьбі з алергійним контактним дерматитом. Аптамер – одноланцюговий фрагмент ДНК, що здатен зв'язуватись з іншими молекулами та впливати на їхню функцію. Приєднаний аптамер дезактивує специфічний білок: зв'язуючись із певними речовинами імунної системи, він знижує їхні функції. Науковці сподіваються, що аптамерні креми можуть бути придатними для лікування інших захворювань шкіри. Результати були опубліковані в журналі Molecular Therapy – Nucleic Acids.

Учені виділили аптамери, які зв'язуються з імунним білком під назвою CCL22 – хемокін, що контролює міграцію клітин в організмі. Якщо певні імунні клітини виявляють часточки бактерії чи вірусу, вони вивільняють хемокіни і «приманюють» на допомогу захисні сили організму. Подібне також відбувається при алергійному контактному дерматиті: білки організму активуються алергеном, наприклад намистом, що містить нікель. Ці насправді нешкідливі зміни імунна система сприймає як небезпеку, що призводить до вивільнення CCL22. Хемокін «приваблює» Т-клітини, які мігрують до місця дії та спричиняють алергічну реакцію.

Учені створили мазь на основі аптамеру проти CCL22, і в досліді на мишах препарат блокував хемокін, при цьому вираженість шкірної алергічної реакції значно зменшилась. Дослідники вперше продемонстрували, що фрагменти ДНК можна застосовувати в такій лікарській формі. Тепер перед науковцями постає питання, чи можна застосувати цю методику для лікування інших захворювань шкіри, наприклад атопічного дерматиту або навіть злоякісної меланоми. Уже плануються дослідження на людях. Застосування аптамерів для точної доставки ліків – перспективний напрям розвитку медицини, тому дослідження німецьких учених є важливим кроком уперед.

Джерело: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531\(24\)00141-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2162253124001410%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531(24)00141-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2162253124001410%3Fshowall%3Dtrue)

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал



Алгоритми в алергології: діагностика, патогенез і лікування хронічної спонтанної кропив'янки

Хронічно вважають кропив'янку, яка триває більш ніж 6 тиж; її поділяють на два різновиди: індуковану і хронічну спонтанну кропив'янку (ХСК). Індукована кропив'янка часто зумовлена пусковим тригером, переважно фізичним, і зазвичай характеризується інтермітуючим перебігом, але загальна тривалість симптомів може охоплювати багато років. Ангіоневротичний набряк, що в більшості випадків пов'язаний із ХСК, уражає обличчя, кінцівки, зовнішні статеві органи, губи, язик і, рідко, глотку, але в жодному випадку не гортань, тобто ризик розвитку асфіксії зведений до нуля. Патологія тісно пов'язана з аутоімунітетом, найбільш вивченою ланкою якого є антитіла IgG до IgE-рецептора, що перехресно зв'язують незайняті IgE-рецептори опасистих клітин і базофілів, тим самим активуючи ці клітини і зумовлюючи секрецію гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів і хемокинів [1]. Активується комплемент, і вивільнення компонента C5a посилює секрецію опасистих клітин [2]. Існує й інший варіант – коли пацієнти мають IgE-антитіла до великої кількості аутоантігенів, у тому числі до тиреопероксидази та інтерлейкіну-24, хоча досі не з'ясовано, які з них є патогенними [3].

Ключові слова: хронічна спонтанна кропив'янка, алгоритм лікування, антигістамінні препарати.

Хронічна спонтанна кропив'янка найчастіше характеризується хронічним перебігом, наявністю уртикарних уражень упродовж більшості днів на тиждень і відсутністю екзогенної причини. Алгоритм діагностики ХСК продемонстрований на рисунку 1.

Крім ангіоневротичного набряку можуть виявлятися й інші аутоімунні розлади. Найпоширенішим є тиреоїдит Хашимото. Анти-тиреоїдні антитіла (тобто IgG до мікросомального антигену і IgG до тиреоглобуліну) наявні у 25% пацієнтів незалежно від функціонального стану щитоподібної залози. Загальний IgE у цій популяції підвищений, хоча значно меншою мірою, ніж у разі астми чи atopічного дерматиту. Можуть також спостерігатися низькі або дуже низькі рівні IgE – у таких пацієнтів анти-IgE-терапія омалізумабом менш ефективна [4].

Окрім вивільнення медіатора запалення опасистими клітинами та базофілами також відбувається активація зовнішнього каскаду коагуляції без зв'язку з тромбозом, при цьому фактор Ха і тромбін здатні безпосередньо розщеплювати C5 з вивільненням C5a, тим самим зумовлюючи як анафілатоксичну активність, так і хемотаксис [5].

Взаємодія фактора Ха і тромбіну з PAR-рецепторами може безпосередньо підвищувати проникність судин, окрім продуктів секреції опасистих клітин. Стимуляція ендотеліальних клітин, наприклад, гістаміном призводить до секреції ендотеліальними клітинами цитокінів і хемокинів (як і опасисті клітини), а також урокінази або тканинного активатора плазміногену. Останні ферменти перетворюють плазміноген на плазмін, а розщеплення фібрину призводить до підвищення рівня D-димеру при цьому захворюванні. Однак воно не є специфічним для ХСК.

ХСК супроводжується утворенням не некротичних периваскулярних інфільтратів навколо дрібних венул шкіри, що містять різну кількість

нейтрофілів і значну – еозинофілів, базофілів, моноцитів і Т-лімфоцитів [6]. Серед останніх переважають CD4+ і Th2 > Th1.

Як показано на рисунку 2, для терапії ХСК рекомендовані високі дози антигістамінних препаратів (АГП), омалізумаб і циклоспорин [7]. Наразі вивчають різноманітні засоби з новими механізмами дії, такі як інгібітори секреції опасистих клітин і/або їх дозрівання, націлені на тирозинкіназу Брутона та c-kit відповідно. Є також багато інших. Оскільки частота не-ефективності АГП наближується до 50%, другим «кроком» є початок прийому омалізумабу, ефективність якого становить 65-70% від решти (разом вони забезпечують успішність лікування у понад 80% пацієнтів) [8].

Цей алгоритм спрямований на повний контроль ХСК на основі міжнародних рекомендацій. Повний контроль визначається за тестом контролю кропив'янки (Urticaria Control Test, UCT) >12 і показником активності кропив'янки 7 (Urticaria Activity Score 7, UAS7) <6 при лікуванні омалізумабом, у 65-70% пацієнтів вдається досягти бальної оцінки ≤6, а в 40-50% – ремісії (тобто оцінка – нуль) [11].

У пацієнтів із частковою відповіддю на омалізумаб можна спробувати дозу 450 або 600 мг (а не 300 мг) щомісяця або вводити 300 мг кожні 2 тиж до переходу на циклоспорин, який потребує моніторингу артеріального тиску та функції нирок кожні 4-6 тижнів. Також розглядається можливість поєднання омалізумабу з низькою дозою циклоспорину. Припинення лікування відбувається відповідно до встановлених протоколів на основі висновку експерта. Час повторної оцінки запропоновано на підставі думки авторів [12].

За відсутності відповіді третім рекомендованим препаратом є циклоспорин, ефективний у майже 70% пацієнтів [9]. Зі зменшенням рівня IgE знижується кількість IgE-рецепторів, таким чином елімінується антиген, на який

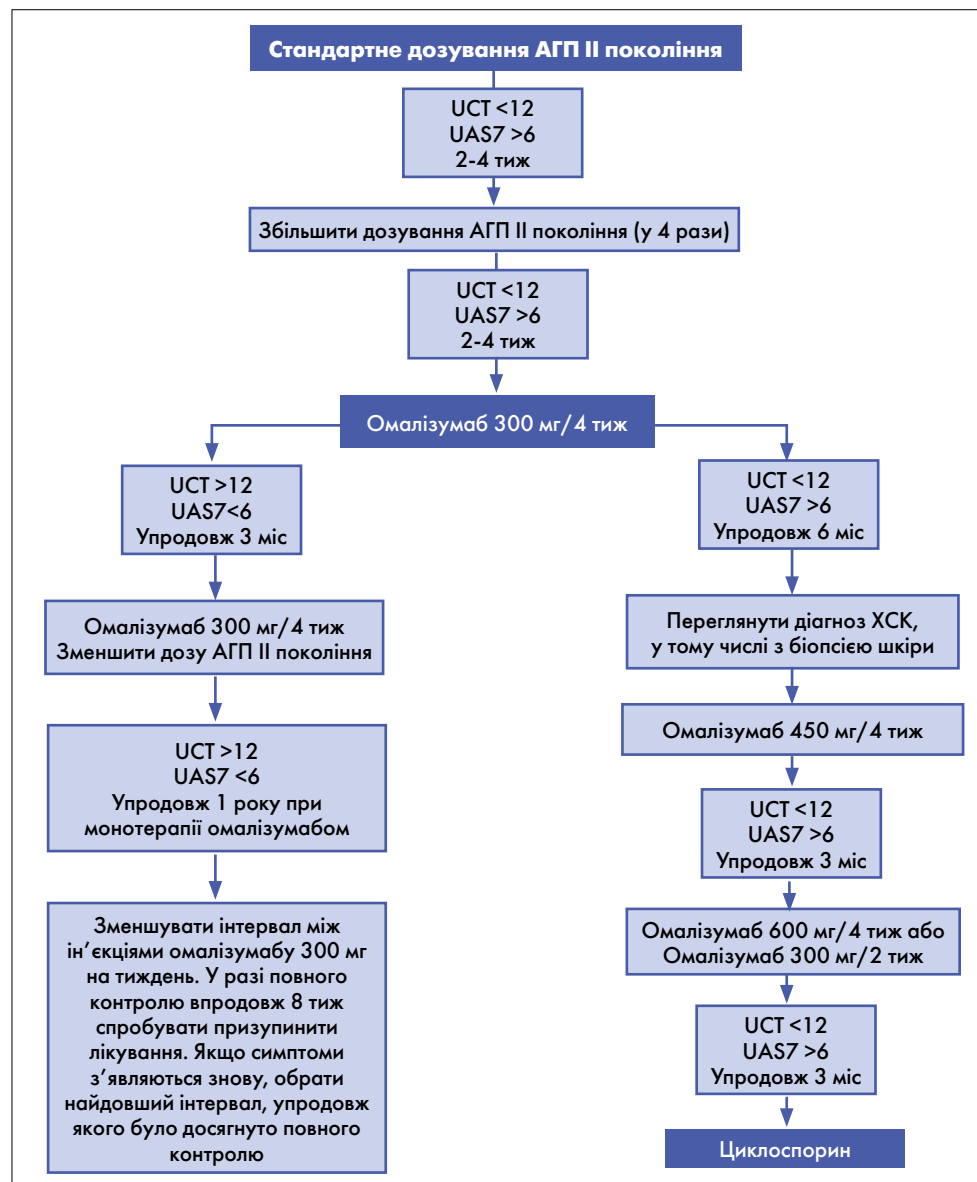


Рис. 2. Алгоритм лікування ХСК за допомогою АГП II покоління

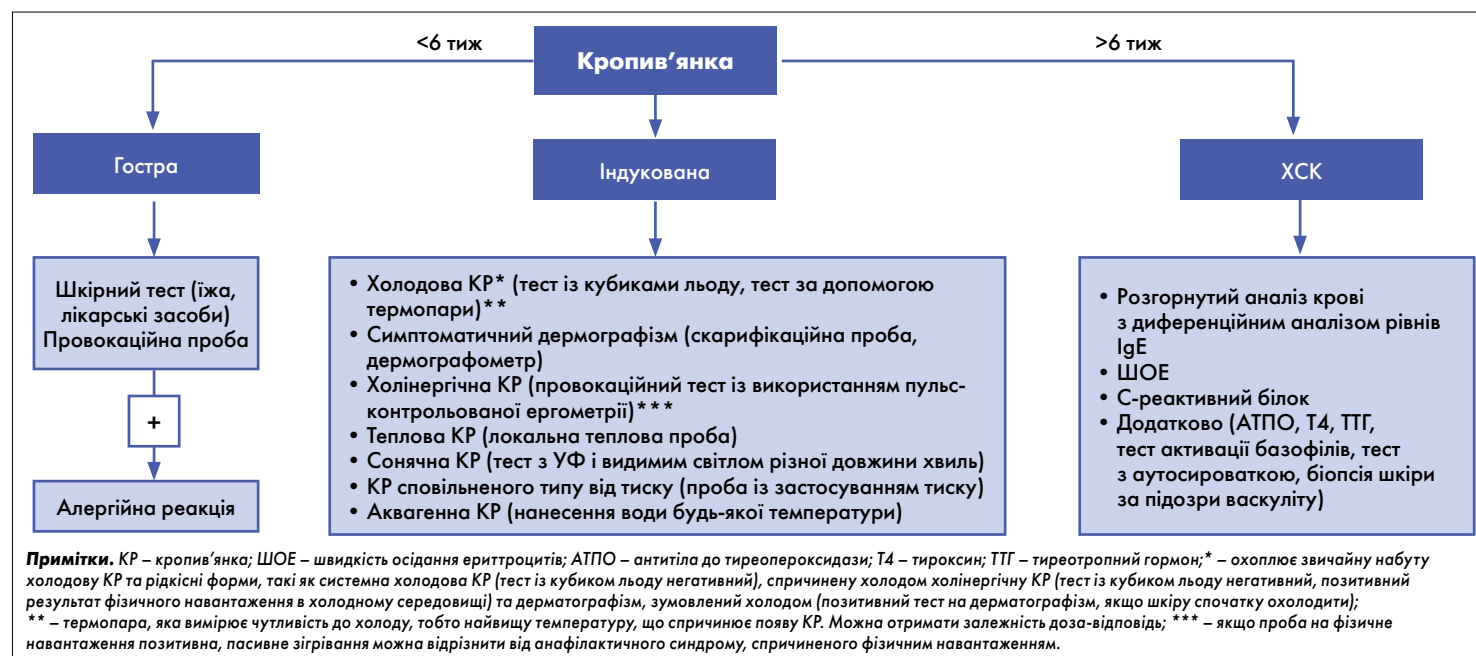


Рис. 1. Діагностичний підхід у разі кропив'янки

Ніксар® – оригінальний препарат біластину
Оригінальний біластин в Україні представлено компанією «Берлін-Хемі» брендом Ніксар® у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар® і таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, в дозі 10 мг – Ніксар® 10 мг. Ніксар® – неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілолітнього алергічного ринітокон'юнктивіту та кропив'янки [1-4].

Стисла характеристика Ніксар®:

- Відповідає вимогам ARIA і EAACI щодо сучасних АГП [5, 6].
- Ефективний для симптоматичного лікування АР, кон'юнктивіту і кропив'янки, що було доведено в рамках низької клінічних досліджень [1, 2].
- Швидко полегшує симптоми – вже через 1 год, тривалий період дії – 24 год, що дає можливість використовувати препарат всього 1 раз на добу, тим самим підвищуючи прихильність пацієнтів до лікування [7].
- Не виявляє седативної дії, негативного впливу на когнітивні функції [8].
- Можна застосовувати в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією [2].
- Не впливає на здатність керування автотранспортом [9].
- Не впливає на психомоторні функції в разі одночасного прийому з алкоголем [10].

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 814 Р.П. UA/13866/02/01; 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 Р.П. UA/13866/01/01; 3. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, London 2010; 4. Woron J. Original and generic drugs in pharmacotherapy, i.e. why individualization of pharmacotherapy is needed. Metabolic Disorders Forum. 2010; 1(4): 241-7; 5. Zuberbier T. et al., The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2021 Sep 18. doi: 10.1111/all.15090. Epub ahead of print. PMID: 34536239; 6. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan.; 7. Horak F. et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm. Res. 59, 391-398. 2010; 8. Kuna et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg Clin Exp Allergy 2009 Sep 39(9); 9. Conen S. et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23; 10. Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32.

реагують IgG-аутоантитіла, і пригнічуються перехресні реакції. Циклоспорин пригнічує Т-лімфоцити в інфільтраті та секрецію базофілами і опасистими клітинами в результаті впливу на кальциневрин.

Оскільки частота ефекту плацебо при випробуванні препаратів зазвичай становить 25%, більшість лікарських засобів, що їх використовували раніше, сьогодні не рекомендовані: або відсоток успіху був занадто низьким, або дослідження не були належним чином засліплені, або в них було задіяно недостатню когорту пацієнтів. До згаданих медикаментів належать H₂-АГП, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, сульфасалазин, метотрексат, гідроксихлорохін і дапсон [10].

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Allen P. Kaplan et al. Algorithms in allergy: Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria, Allergy. 2024;00:1-3.

Підготувала Дарина Павленко

Повну версію дивіться: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.16113>

Рекомендації з atopічного дерматиту 2023 Американської академії алергії, астми та імунології / Американського коледжу алергії, астми та імунології, засновані на принципах GRADE та Інституту медицини

Мета і цілі рекомендації

Метою цього Керівництва є надання науково обґрунтованих рекомендацій щодо оптимального лікування atopічного дерматиту (АД) у немовлят, дітей і дорослих. Рекомендації стосуються 5 основних питань ведення АД:

1. Яке місцеве лікування треба застосовувати в пацієнтів з АД з метою досягнення оптимальних результатів?
2. Чи можна призначити елімінаційні дієти при АД?
3. Чи необхідно використовувати ванни з розведеним відбілювачем при АД?
4. Чи треба застосовувати алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) при АД?
5. Які системні методи лікування, у тому числі фототерапію (терапію ультрафіолетовим світлом), потрібно застосовувати в пацієнтів з АД для досягнення оптимальних результатів?

Цільовою аудиторією є пацієнти, спеціалісти з АД (алергологи/імунологи та дерматологи), лікарі сімейної медицини, педіатри та інші особи, які приймають рішення. Цей документ також може слугувати основою для прийняття або адаптації місцевих, регіональних чи національних рекомендацій.

Що нового

Ці настанови Спільної робочої групи з практичних параметрів (Joint Task Force on Practice Parameters, JTFFP) є результатом доопрацювання надійних рекомендацій з алергії та відрізняються від інших настанов систематичним переглядом доказів із залученням міждисциплінарних експертів, дотриманням суворих правил розробки настанов, виконанням системи GRADE (розробки, оцінки та експертизи ступеня надійності рекомендацій) із дотриманням вимог щодо її належного застосування. Ключовим є врахування думки пацієнтів та їхніх опікунів від початку до кінця, фокус на справедливості, різноманітності та інклюзивності (зокрема концепції, що стосуються АД в разі різного кольору шкіри та стану здоров'я), переведення доказів у клінічно дієві та контекстуальні рекомендації, а також нові підходи для полегшення передачі знань.

Рекомендації підкреслюють важливість не лише стандартів достовірності, а й третього принципу доказової медицини: одних лише доказів ніколи не буває достатньо; при визначенні оптимальних методів лікування для окремих пацієнтів і груп населення необхідно враховувати цінності та вподобання пацієнтів.

В електронному додатку до Керівництва є зручні для пацієнта наочні матеріали для полегшення навчання, обговорення та спільного прийняття рішень.

Поточні настанови мають і інші відмінності від попередніх рекомендацій. Практичні параметри з atopічного дерматиту 2012 року охоплювали широкий спектр тем, таких як імунопатологія, діагностика та тригерні фактори, і були переглядом рекомендацій 2004 та 1997 років. Рекомендації 2023 року зосереджені на 5 основних питаннях, що стосуються терапії. За останні 10 років з'явилося багато нових методів лікування, у тому числі кілька біологічних препаратів, малих молекул та топічний інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4). Вони детально висвітлені в рекомендаціях 2023 року.

Деякі важливі зміни в оновленому Керівництві (рис. 1):

- Керівництво щодо спільного прийняття рішень і фактори, які треба враховувати для кожної рекомендації;

- рекомендації з використання місцевих (топічних) кортикостероїдів (ТКС) або топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) у пацієнтів із неконтрольованим АД, незважаючи на використання зволожувальних засобів;
- підкреслена безпека ТІК при звичайному використанні 1 або 2 рази на добу;
- міркування щодо застосування місцевих препаратів 1 раз на добу;

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Американська академія алергії, астми та імунології (AAAAI) / Американський коледж алергії, астми та імунології (ACAAI) / Спільна робоча група з практичних параметрів (JTFFP) / Рекомендації 2023

1 Діагноз

Підтвердити правильний діагноз та виявити діагнози ускладнень

2 Освіта

Проінформувати про хворобу, догляд за шкірою та план дій

3 Тригери

Звернути увагу на уникнення тригерів

4 Комплаєнс

Забезпечити правильне використання лікарських засобів / дотримання режиму лікування

5 Зволоження

Заохотити використання м'якого зволожувального крему принаймні раз на добу

Спільне керівництво розроблене:

Пацієнтами та їх опікунами

Клінічними експертами

алергологами й дерматологами

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ: <https://allergyparameters.org>
Ann Allergy Asthma Immunol 2023

ЛІКУВАННЯ Лікування або категорія лікувальних засобів	ТЯЖКІСТЬ Тяжкість АД, якої стосується ця рекомендація	РЕКОМЕНДАЦІЯ Текстове резюме рекомендації	СИЛА Сила рекомендації	ДОСТОВІРНІСТЬ GRADE оцінка достовірності доказів
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-left: 10px;"> <p>МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ</p> <p>При рефрактерності до зволожувальних засобів</p> <p>Локальні ураження, рефрактерні до місцевого лікування середньої та високої активності</p> </div> </div>	Легка	ЗВОЛОЖУВАЛЬНІ ЗАСОБИ ЗА РЕЦЕПТОМ Ми пропонуємо не призначати зволожувальні засоби, що відпускаються за рецептом, взаємін безрецептурних зволожувальних засобів без ароматизаторів	Умовна проти	Низька достовірність доказів
	Легка	ТКС Ми рекомендуємо додавання ТКС Від 3 місяців	Сильна на користь	Висока достовірність доказів
	Легка	ТІК Ми рекомендуємо додавання ТІК Від 3 місяців	Сильна на користь	Висока достовірність доказів
	Легка	ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ ФДЕ-4 Ми пропонуємо додавання кризаборолу Від 3 місяців	Умовна на користь	Помірна достовірність доказів
	Легка	ТОПІЧНІ ІНГІБІТОРИ ЯНУС-КІНАЗИ Ми пропонуємо не додавати топічний руксолініб Від 12 років	Умовна проти	Низька достовірність доказів
	Легка	ЧАСТОТА ЗАСТОСУВАННЯ Ми пропонуємо застосовувати місцеві препарати середньої та високої активності переважно 1 раз на добу, а не двічі	Умовна на користь	Низька достовірність доказів
	Легка	ОКЛЮЗІЙНЕ ЛІКУВАННЯ (ВОЛОГІ ОБГОРТАННЯ) Ми пропонуємо обмежене часом і площею поверхні тіла пробне оклюзійне застосування ТКС низької та середньої активності	Умовна на користь	Дуже низька достовірність доказів
	Легка	ТОПІЧНІ ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ Ми пропонуємо не додавати топічні протимікробні препарати до місцевих протизапальних засобів у пацієнтів без явних ознак інфекції	Умовна проти	Дуже низька достовірність доказів
	Легка	ПІДТРИМАННЯ РЕМІСІЇ Ми рекомендуємо застосування проактивної терапії ТІК або ТКС середньої ефективності на схильних до загострень ділянках шкіри	Сильна на користь	Помірна достовірність доказів
	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-left: 10px;"> <p>ВАННИ З ВІДБІЛЮВАЧЕМ</p> </div> </div>	Середня	Ми пропонуємо додавання ванн із розведеним відбілювачем	Умовна на користь
Легка		Ми пропонуємо не додавати ванни з розведеним відбілювачем	Умовна проти	Низька достовірність доказів

Рис. 1. Інфографіка рекомендацій. AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Американська академія алергії, астми та імунології; ACAAI, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Американський коледж алергії, астми та імунології; JTFFP, Joint Task Force on Practice Parameters, Спільна робоча група з практичних параметрів

ЛІКУВАННЯ	ТЯЖКІСТЬ	РЕКОМЕНДАЦІЯ	СИЛА	ДОСТОВІРНІСТЬ
ЕЛІМІНАЦІЙНА ДІЄТА	Легка Середня Тяжка	Ми пропонуємо не застосовувати елімінаційні дієти	Умовна проти	Низька достовірність доказів
АСІТ	Середня Тяжка	Ми пропонуємо додавати АСІТ у разі неефективності, непереносимості або неможливості застосування місцевого лікування середньої активності	Умовна на користь	Помірна достовірність доказів
Сублінгвальна Підшкірна	Легка	Ми пропонуємо не додавати АСІТ (дивись умови, які необхідно враховувати, наприклад супутню патологію, цінності та вподобання)	Умовна проти	Помірна достовірність доказів
Розглянути за неефективності рефрактерності, непереносимості або неможливості застосування місцевого лікування середньої та високої активності	Середня Тяжка	ДУПІЛУМАБ Ми рекомендуємо додавання дупілумабу Від 6 місяців	Сильна на користь	Висока достовірність доказів
	Середня Тяжка	ТРАЛОКІНУМАБ Ми рекомендуємо додавання тралокінумабу Від 12 років	Сильна на користь	Висока достовірність доказів
	Середня Тяжка	ЛІКУВАННЯ УЛЬТРАФІОЛЕТОМ (UVB) Ми пропонуємо додавати клінічне лікування вузькосмуговим ультрафіолетом	Умовна на користь	Низька достовірність доказів
Розглянути за неефективності, непереносимості або неможливості застосування місцевого лікування середньої та високої ефективності, в тому числі з рекомендованою вище біологічною терапією	Середня Тяжка	АБРОЦИТИНІБ, БАРИЦИТИНІБ, УПАДАЦИТИНІБ Ми пропонуємо додавання одного з цих трьох інгібіторів янус-кінази в таких добових дозах: Вік варіює: з 12 або 18 років Аброцитиніб 100-200 мг Баріцитиніб 2-4 мг Упадацитиніб 15-30 мг	Умовна на користь	Низька достовірність доказів
Дивись умови, які необхідно враховувати, наприклад, супутню патологію, чинники ризику, цінності та вподобання пацієнта та виняткові обставини	Середня Тяжка	БАРИЦИТИНІБ у дозі 1 мг НА ДОБУ Ми не рекомендуємо додавання баріцитинібу в дозі 1 мг на добу	Сильна проти	Низька достовірність доказів
	Середня Тяжка	АЗАТІОПРИН Ми пропонуємо не додавати азатіоприн	Умовна проти	Низька достовірність доказів
	Середня Тяжка	ЦИКЛОСПОРИН Ми пропонуємо додавати циклоспорин. Рішення про призначення стартової високої (5 мг/кг) чи низької (3 мг/кг) дози має прийматися спільно	Умовна на користь	Низька достовірність доказів
	Середня Тяжка	МЕТОТРЕКСАТ Ми пропонуємо не додавати метотрексат	Умовна проти	Низька достовірність доказів
	Середня Тяжка	МІКОФЕНОЛАТ Ми пропонуємо не додавати мікофенолат	Умовна проти	Низька достовірність доказів
	Легка Середня Тяжка	СИСТЕМНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ Ми пропонуємо не використовувати системні кортикостероїди в пацієнтів з АД	Умовна проти	Низька достовірність доказів

Рис. 1. Інфографіка рекомендацій. AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Американська академія алергії, астми та імунології; ACAA, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Американський коледж алергії, астми та імунології; JTFPP, Joint Task Force on Practice Parameters, Спільна робоча група з практичних параметрів

- пропозиція використовувати 2% мазь кризоборолу (crisaborole) в разі АД легкого та середнього ступеня тяжкості;
- пропозиція не додавати топічні інгібітори янус-кінази, такі як руксолітиніб, у пацієнтів із легким і помірно тяжким АД, резистентним до монотерапії зволожувальними засобами;
- пропозиція не використовувати топічні протимікробні препарати для лікування АД без ознак інфікування;
- рекомендації з проактивної терапії ТКС або ТІК для пацієнтів із рецидивним перебігом;
- пропозиція використовувати ванни з відбілювачем як додаткову терапію в пацієнтів з АД середньотяжкого і тяжкого ступеня; пропозиція не приймати ванни з відбілювачем для пацієнтів із легкою формою АД;
- пропозиція не застосовувати елімінаційні дієти при АД;
- пропозиція використовувати АСІТ у разі середньотяжкого й тяжкого АД;

- рекомендації призначати дупілумаб пацієнтам віком ≥ 6 міс або тралокінумаб пацієнтам віком ≥ 12 років з АД середнього й важкого ступеня та неефективністю, непереносимістю або неможливістю застосування місцевого лікування середньої активності;
- пропозиція застосовувати пероральні інгібітори янус-кінази після ретельного аналізу ризиків і можливої користі в дорослих і підлітків із помірно тяжким і тяжким АД та неефективністю, непереносимістю або неможливістю застосування місцевого лікування середньої та високої активності та системного лікування, у тому числі біологічних препаратів, рекомендованих раніше;
- рекомендації не використовувати баріцитиніб у дозі 1 мг, а також пропозиції не призначати азатіоприн, метотрексат і мофетилу мікофенолат;
- пропозиція розглянути питання про застосування циклоспорину в дорослих і підлітків із помірно тяжкою і тяжкою АД та неефективністю, непереносимістю

Таблиця 1. Діагностичні критерії АД, визначені Hanifin & Rajka та згодом адаптовані Робочою групою Великої Британії (UK Working Party, UKWP)

Hanifin & Rajka	
Щонайменше 3 з перелічених	Свербіж
	Типова морфологія та локалізація
	Хронічний або хронічно рецидивний дерматит
Та щонайменше 3 з перелічених	Атопія в особистому або сімейному анамнезі (астма, алергічний риніт, АД)
	Ксероз (сухість) шкіри
	Іхтіоз / посилення шкірного рисунку долонь / фолікулярний кератоз
	Негайна (тип I) шкірна реактивність
	Підвищений рівень IgE в сироватці крові
	Початок у ранньому віці
	Схильність до шкірних інфекцій (наприклад, Staphylococcus aureus і Herpes simplex), порушення клітинного імунітету
	Схильність до неспецифічного дерматиту рук або стоп
	Екзема сосків
	Хейліт
	Рецидивний кон'юнктивіт
	Лінії Дені (складка Дені-Моргана на нижніх повіках)
	Кератоконус
	Передня субкапсулярна катаракта
	Темні кола навкруг очей (алергічне с'яво)
	Блідість або еритема обличчя
	Pityriasis alba (білий лишай)
Складки на передній поверхні шиї	
Сверблячка при потовиділенні	
Непереносимість вовни і розчинників ліпідів	
Перифолікулярна акцентуація	
IgE-опосередкована харчова алергія	
На перебіг впливають екологічні та емоційні чинники	
Білий дермографізм або відстрочене збліднення	
UKWP 1994	
Свербіж шкіри (або повідомлення батьків про подряпини чи потертості в дитини)	
Та щонайменше 3 з перелічених	Анамнез ураження шкірних складок, таких як складки ліктів, позаду колін, передньої поверхні щиколоток або навколо шиї (у тому числі щокви в дітей до 10 років)
	Видима згинальна екзема (або екзема щокви/чола та зовнішніх поверхонь кінцівок у дітей віком до 4 років)
	В особистому анамнезі астма або алергічний риніт (або анамнез atopічного захворювання у родича першого ступеня для дітей віком до 4 років)
	Історія загальної сухості шкіри за останній рік
Початок у віці до 2 років (не використовується, якщо дитина віком до 4 років)	

або неможливістю застосування місцевого лікування середньої та високої активності та біопрепаратів;

- пропозиція не використовувати системні КС при АД;
- електронний додаток до Керівництва містить зручні для пацієнта наочні матеріали (1-2 сторінки) для полегшення навчання, обговорення, практичних міркувань і спільного прийняття рішень;
- зобов'язання оновлювати та переглядати рекомендації як частину живої настанови.

Проблема здоров'я та тягар хвороби

Атопічний дерматит є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням шкіри, і дослідження за останні 20 років показують, що воно вражає приблизно 13% дітей і 7% дорослих у всьому світі. АД зазвичай розвивається в дитинстві, причому у 45% пацієнтів симптоми виникають у віці до 6 міс, у 60% – до 12 міс і приблизно у 85% – до 5 років життя. Приблизно в 70% пацієнтів може розвинути ремісія до досягнення підліткового віку, тоді як у 25% – АД залишиться і в дорослому віці.

Систематичний огляд перехресних і когортних досліджень виявив, що від 16 до 37% дорослих повідомляють про розвиток АД у дорослому віці. Рідкісні синдроми

Продовження на стор. 20.

Рекомендації з atopічного дерматиту 2023

Американської академії алергії, астми та імунології / Американського коледжу алергії, астми та імунології, засновані на принципах GRADE та Інституту медицини

Продовження. Початок на стор. 18.

(наприклад, синдром Віскотта—Олдріча) можуть проявлятися разом з АД.

Серед діагностичних підходів до АД найбільш перевіреними та використовуваними є діагностичні критерії Hanifin і Rajka та модифікації Робочої групи Великої Британії (табл. 1), але узгодженого еталонного стандарту немає. Існує понад 180 різних способів класифікації АД. Хоча термін «екзема» найкраще описує сверблячі, запальні та лускаті папули й бляшки (тобто це насамперед морфологічний опис, який можна застосувати до багатьох захворювань, таких як atopічний, радіаційний або контактний дерматит), поняття «atopічний дерматит (atopічна екзема)» точніше описує захворювання.

Симптоми АД, пов'язані з ними порушення сну, atopічні або неatopічні супутні захворювання створюють тягар для пацієнтів та опікунів. АД виявляє негативний вплив на якість життя та повсякденну діяльність і є таким самим або гіршим, ніж вплив інших хронічних шкірних і системних захворювань.

Інтенсивний свербіж, який виникає у більшості пацієнтів з АД, важко контролювати, і його часто називають найбільш обтяжливим симптомом захворювання. Понад 85% пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД повідомляють про щоденний свербіж, а 42% – відчувають свербіж протягом ≥ 18 год щодня. Крім того, більш ніж 40% дітей і 60% дорослих з АД повідомляють про біль шкіри, який може бути зумовлений свербіжем, подряпинами, порушеннями цілісності шкіри/тріщинами та, можливо, невропатичним компонентом.

Діти (47-80%) і дорослі (33-87%) часто повідомляють про порушення сну, при цьому якість сну гірша в пацієнтів із тяжким, активним захворюванням і, як наслідок, негативним впливом на денний настрій, поведінку та продуктивність. Суб'єктивними проблемами, пов'язаними зі сном, є труднощі із засипанням, часті нічні пробудження та надмірна сонливість удень порівняно з контрольною групою. Об'єктивними показниками є подовжене засинання, зниження ефективності сну та збільшення часу неспанья. Порушення сну, імовірно, спричинюються свербіжем і розчісуванням, які важче тамувати вночі.

Пацієнти часто повідомляють про обмеження активності та відчуття нязковості щодо зовнішнього вигляду своєї шкіри, що призводить до уникнення соціальних взаємодій внаслідок АД. Опікуни педіатричних пацієнтів з АД повідомляють про часті порушення сну, спільний сон, виснаження, занепокоєння та соціальну ізоляцію, пов'язану з АД, у дитини, при цьому більший сімейний тягар асоційований із тяжким захворюванням.

Рекомендації щодо ведення АД спільної робочої групи Американської академії алергії, астми та імунології / Американського коледжу алергії, астми та імунології

Інфографіка (див. рис. 1) узагальнює рекомендації.

Рекомендація 1. Заява про належну практику: клініцисти, які лікують АД будь-якої тяжкості, перш ніж призначити будь-яку нову терапію, мають: (1) переконатися, що діагноз АД правильний, та виявити ускладнення, (2) забезпечити навчання, наприклад інформаційний посібник про хворобу та план дій, (3) звернути увагу на уникнення тригерів, (4) забезпечити правильне використання лікарських засобів, дотримання режиму лікування і (5) заохотити пацієнтів застосовувати м'який зволожувальний крем, який титрують до клінічної користі (принаймні один, часто – кілька разів на добу).

Топічне лікування

Оскільки АД є захворюванням, що зачіпає імунітет, пацієнти потребують протизапального лікування. Хоча зволоження саме по собі може забезпечити досягнення цієї мети в осіб із найлегшою формою захворювання, а також допомогти зменшити тяжкість АД та збільшити час до загострення у хворих із тяжким перебігом, майже всі пацієнти потребуватимуть протизапального лікування. До таких засобів належать безрецептурні зволожувальні засоби, ТКС, ТІК, топічні інгібітори ФДЕ-4, топічні інгібітори янус-кінази (ЯК) і топічні протимікробні засоби.

Спосіб застосування препарату може змінюватися залежно від кількості застосувань на добу або від того, чи його застосовують під оклюзією (наприклад, вологі обгортання). Після досягнення первинного контролю захворювання для його підтримання може знадобитися зміна частоти подальшого застосування топічних засобів.

Інші аспекти залежать від віку і локалізації (наприклад, шкіра голови, обличчя або складки).

Лікування неконтрольованого АД (індукування ремісії)

Використання місцевих препаратів для лікування АД можна концептуально розділити на 2 фази (рис. 2):

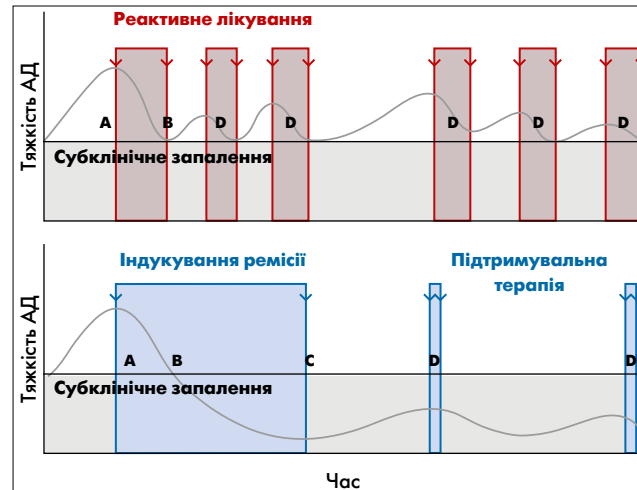


Рис. 2. Концепції індукування ремісії та лікування субклінічного запалення при АД.

Діаграма (вгорі) ілюструє, що може статися, якщо лікування АД припинити, коли вираженість ознак і симптомів дещо зменшується (період від точки А до точки В), на відміну від того, що може статися (внизу), якщо початкове лікування продовжують до усунення субклінічного запалення (точка С). Після індукування ремісії треба призначити підтримувальне лікування упродовж 2 днів підряд на тиждень на попередньо запалені ділянки шкіри (точки D). Підтримувальну терапію проводять через регулярні проміжки часу, а не тоді, коли починають виникати «загострення». Рисунок із Tang et al.

- лікування неконтрольованого захворювання (активне захворювання, яке також визначають як загострення), або, інакше кажучи, індукування ремісії;
- періодична терапія для лікування субклінічного запалення та запобігання загостренню в майбутньому, яку також називають підтримувальною терапією (ремісії).

Іншим терміном для позначення регулярного використання топічного лікування для запобігання загостренням в майбутньому є проактивна терапія.

У наступному розділі наведено рекомендації щодо призначення топічного лікування для індукування ремісії АД.

Запитання 1а. Які топічні засоби потрібно використовувати для лікування активного захворювання АД (індукування ремісії)?

Зволожувальні засоби

Зволожувальні засоби зареєстровані та продаються як медичні вироби, що відпускаються без рецепта, і не проходять той самий процес регулювання лікарських засобів Управлінням із санітарного контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA), як більшість інших рецептурних лікувальних засобів, описаних в наступних розділах про топічне лікування.

Рекомендація 2. Комісія JTF пропонує використовувати стандартний м'який (без ароматизаторів та інших потенційних контактних алергенів) безрецептурний зволожувальний засіб пацієнтам з АД замість медичного зволожувального крему, що відпускається за рецептом (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Топічні кортикостероїди

Рекомендація 3. Пацієнтам із неконтрольованим АД, стійким до лише зволожувального лікування, комісія JTF рекомендує додавати ТКС замість відсутності лікування ТКС (сильна рекомендація, докази з високою достовірністю).

Зуваження щодо призначення: ТКС класифікують у кілька способів – у системі США від 1 до 7, де 1 означає найпотужніший. Пов'язаний систематичний огляд і мережевий метааналіз (network meta-analysis, NMA) показали, що систему, прийняту в США, найкраще використовувати в дослідженнях, але в клінічній практиці фактично існують 4 класи активності топічних засобів. Отже, для

тлумачення та застосування даних літератури необхідно знати обидві системи.

Вибір, який саме ТКС використовувати, залежить від попередньої історії лікування пацієнта, ділянки шкіри, на яку наносять препарат, вартості, доступності, а також цінностей і переваг пацієнта.

Необхідно уникати застосування сильних (клас 1 і 2) ТКС протягом тривалого періоду часу (понад 4 тиж) і обмежити їх використання на чутливих ділянках шкіри (обличчя, складки, пах) – у цих ділянках імовірніші рідкісні випадки розвитку атрофії, телеангіектазії і стрий. Безперервне та тривале використання слабких ТКС на чутливих ділянках шкіри також може спричинити ці ефекти. У разі застосування більш ніж одного виду потужного топічного засобу на різних ділянках тіла або залежно від тяжкості АД має враховуватися можливість розвитку поліпрагмазії, що може збільшити плутанину, вартість і навантаження на пацієнта та сім'ю, хоча ці перешкоди можна пом'якшити за допомогою чітких планів дій. Після усунення загострення захворювання («досягнення контролю» або «індукування ремісії») дивіться відповідну Рекомендацію 10 щодо продовження періодичної терапії для запобігання майбутнім загостренням («утримання контролю», «підтримка ремісії» або «проактивна терапія»).

Запитання 1б. Чи ефективні та безпечні ТІК при АД порівняно з ТКС?

Топічні інгібітори кальциневрину (топічні пімекролімус і такролімус)

Рекомендація 4. Для пацієнтів віком ≥ 3 міс з неконтрольованим АД, стійким до одного лише зволожувального лікування, комісія JTF рекомендує додавати ТІК (пімекролімус, такролімус) замість відсутності додаткової терапії ТІК (сильна рекомендація, докази високої достовірності).

Варіанти використання ТКС або ТІК

ТКС під оклюзію пов'язку (вологі обгортання) в порівнянні зі звичайним неоклюзіюним застосуванням тимчасове застосування ТКС під оклюзію пов'язкою є ще одним методом лікування локалізованих стійких уражень. Його часто називають терапією за допомогою вологих обгортань, оскільки для оклюзіюного застосування ТКС використовують мокрий (вологий) одяг або пов'язки.

Рекомендація 5. Для пацієнтів із локалізованим неконтрольованим АД, стійким до топічних препаратів середньої/високої сили (класи 2-5 США або такролімус), комісія JTF пропонує додати обмежене за часом і площею тіла (наприклад, 4-7 днів; від мінімуму 1 год до максимуму протягом ночі, один раз на добу) пробне застосування оклюзіюної терапії ТКС низької/середньої сили (класи 3-7 США) замість продовження лише стандартної місцевої терапії (умовна рекомендація, докази з дуже низькою достовірністю).

Застосування ТКС або ТІК один раз на добу в порівнянні із застосуванням двічі на добу

Рекомендація 6. Пацієнтам із неконтрольованим АД, які використовують топічні засоби середньої та високої сили (такролімус, ТКС класів 1-5 США), комісія JTF пропонує застосовувати препарат один раз на добу в порівнянні із застосуванням двічі на добу (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів).

Топічні інгібітори фосфодіестерази-4

Оскільки багато топічних інгібіторів ФДЕ-4 перебувають в розробці, наразі доступний лише кризаборол.

Рекомендація 7. Пацієнтам із легким або помірно тяжким АД, стійким до лише зволожувального лікування, комісія JTF пропонує додавати місцево 2% мазь кризаборолу замість лише звичайного догляду (умовна рекомендація, докази високої достовірності).

Топічні інгібітори янус-кінази

Оскільки багато топічних ЯК-інгібіторів перебувають поки на стадії розробки, наразі доступний тільки руксолітиніб у Північній Америці. Крем і/або мазь деглоцитинібу доступні в інших країнах, хоча вони радше можуть бути ліцензовані для лікування екземаи рук, а не АД.

Рекомендація 8. У підлітків і дорослих пацієнтів із легким або помірно тяжким АД, резистентним до лише зволожувального лікування, комісія JTF не рекомендує додавати топічний руксолітиніб замість продовження звичайного догляду (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Топічні протимікробні препарати в порівнянні з відсутністю протимікробного лікування

Рекомендація 9. У пацієнтів із неконтрольованим АД та без серйозної бактеріальної інфекції шкіри (тобто без сильного мокнуття, утворення пірочок, пустул або болючості шкіри чи інших ознак поширеної інфекції чи системного захворювання) комісія JTF рекомендує не додавати місцеві протимікробні препарати до стандартного топічного лікування (умовна рекомендація, докази з дуже низькою достовірністю).

Підтримання ремісії

У вступному слові до попереднього розділу «Лікування неконтрольованого atopічного дерматиту (індукування ремісії)» наведено визначення та обґрунтування підтримання контролю АД (що також називають підтриманням ремісії, проактивною терапією або продовженим періодичним лікуванням). Підтримання контролю АД є важливим для запобігання загостренням та ескалації терапії (у тому числі системний вплив через інтенсивне застосування топічних засобів і/або пероральних або парентеральних медикаментів для полегшення симптомів), а також пов'язаних ускладнень АД і побічних ефектів ліків.

Запитання 1с. Яке топічне лікування треба використовувати для підтримання контролю АД (підтримання ремісії)? Лікування за потребою у порівнянні з рутинним періодичним використанням ліків 2-3 рази на тиждень (проактивна терапія).

Рекомендація 10. У пацієнтів із рецидивним перебігом АД комісія JTF рекомендує використовувати проактивну терапію на ділянках шкіри, на яких часто виникають загострення, ТІК або ТКС середньої сили (класи 3-5 США) замість застосування топічних засобів лише в разі загострення (сильна рекомендація, докази середньої достовірності).

Зауваження щодо застосування: проактивна терапія була найкраще досліджена у вигляді застосування топічних засобів після індукування ремісії 1 раз на добу протягом 2 днів поспіль 1 раз на тиждень (наприклад, у вихідні) протягом кількох місяців для підтримання контролю АД. Однак найліпшими для рекомендації є найбільш прийнятні для пацієнта і його сім'ї дні. Загальне використання 1 раз на добу топічних препаратів середньої сили (рекомендація 6) може сприяти проактивній терапії. Відповідні рекомендації щодо належної практики відносно навчання та наочні матеріали, наприклад план дій, продовжують застосовувати для підтримання оптимального контролю АД.

Ванни з відбілювачем

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

Які найкращі докази користі та шкоди ванн із відбілювачем для лікування АД і кому їх потрібно застосовувати?

Рекомендація 11. Пацієнтам з АД середньотяжкого або тяжкого ступеня комісія JTF пропонує на додаток до топічної терапії ванни з розведеним відбілювачем замість звичайних ванн (без відбілювача) (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Рекомендація 12. Пацієнтам із легким АД комісія JTF пропонує не додавати ванни з розведеним відбілювачем (і ванни без відбілювача) до топічного лікування (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Елімінаційні дієти

(з або без шкірного тестування)

Запитання 3. Чи треба застосовувати елімінаційні дієти при АД?

Рекомендація 13. Пацієнтам з АД комісія JTF пропонує не дотримуватись елімінаційних дієт порівняно з харчуванням без обмежень (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Алерген-специфічна імунотерапія (підшкірна та сублінгвальна)

Запитання 4. Чи необхідно використовувати АСИТ при АД?

Які найкращі докази користі та шкоди АСИТ у разі АД і в кого її треба застосовувати?

Рекомендація 14. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД та за неефективності, непереносимості або неможливості використовувати топічні засоби середньої

сили комісія JTF пропонує додавати АСИТ до стандартного топічного лікування замість того, щоб не додавати АСИТ (умовна рекомендація, докази середньої достовірності).

Рекомендація 15. У пацієнтів із легким АД комісія JTF пропонує не додавати імунотерапію алергенами до стандартного місцевого лікування (умовна рекомендація, докази середньої достовірності).

Системна терапія

Запитання 5. Які системні засоби (наприклад, біологічні препарати, низькомолекулярні імуносупресанти, фототерапія) потрібно призначати для лікування АД?

Існує кілька варіантів системного лікування АД, резистентного до топічної терапії. У таких пацієнтів захворювання часто має середньотяжкий або тяжкий перебіг. До засобів системного лікування належать біологічні препарати (здебільшого моноклональні антитіла, які націлені на шляхи передачі сигналів цитокінів IL-4 та IL-13 або лише передачу сигналів IL-13; малі молекули (переважно імунодепресанти) та ультрафіолетове світло (фототерапія).

Дупілумаб

Рекомендація 16. У пацієнтів віком ≥ 6 міс із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили комісія JTF рекомендує додавати дупілумаб у порівнянні з продовженням стандартного місцевого лікування без дупілумабу (сильна рекомендація, висока достовірність доказів).

Тралокінумаб

Рекомендація 17. У пацієнтів віком ≥ 12 років із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої сили комісія JTF рекомендує додавати тралокінумаб у порівнянні з продовженням стандартного топічного лікування без тралокінумабу (сильна рекомендація, висока достовірність доказів).

Пероральні JAK-інгібітори

(аброцитиніб, барицитиніб, упадацитиніб)

На сьогодні доступні кілька пероральних JAK-інгібіторів, а також триває розробка інших. Більшість пероральних JAK-інгібіторів ліцензовані насамперед для лікування аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит або запальні захворювання кишечника, або, у випадку барицитинібу, тяжкої або критичної форми COVID-19 і тяжкої гніздової алопеції.

Рекомендація 18. У дорослих і підлітків із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі біологічних препаратів, рекомендованих вище, комісія пропонує замінити системне лікування на один із наведених нижче пероральних JAK-інгібіторів (аброцитиніб* у дозі 100-200 мг [вік ≥ 12 років], барицитиніб у дозі 2-4 мг [вік ≥ 18 років], упадацитиніб у дозі 15-30 мг [вік ≥ 12 років]) у порівнянні з відсутністю використання одного з цих JAK-інгібіторів (умовна рекомендація, докази низької достовірності).

Користь і шкода: пов'язаний систематичний огляд і NMA виявили, що користь і шкода JAK-інгібіторів, аброцитинібу, барицитинібу та упадацитинібу, відрізняються та є дозозалежними. Відносна ефективність детально описана в пов'язаному NMA щодо результатів відповідно до добової дози: упадацитиніб 30 мг > упадацитиніб 15 мг і аброцитиніб 200 мг > аброцитиніб 100 мг і барицитиніб від 2 до 4 мг > барицитиніб 1 мг.

Важливо зазначити, що аброцитиніб (переважно інгібування JAK1), барицитиніб (переважно інгібування JAK1 = JAK2) і упадацитиніб (переважно інгібування JAK1) є більш селективними, ніж тофацитиніб (переважно інгібування JAK1=JAK2=JAK3 > TYK2 [тирозинкінази 2]).

Рекомендація 19. У дорослих і підлітків із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів (дупілумаб або тралокінумаб), комісія рекомендує не використовувати барицитиніб у добовій дозі 1 мг (сильна рекомендація, докази низької якості).

Азатиоприн

Рекомендація 20. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування місцевого лікування середньої та високої сили та системного лікування, в тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів, комісія пропонує не використовувати азатиоприн (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Циклоспорин

Рекомендація 21. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів, комісія JTF пропонує замінити системне лікування на циклоспорин замість того, щоб продовжувати місцева та системне стандартне лікування (умовна рекомендація, докази низької достовірності).

Метотрексат

Рекомендація 22. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів, комісія JTF пропонує не використовувати метотрексат (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Мофетилу мікофенолат

Рекомендація 23. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів, комісія JTF пропонує не використовувати мофетилу мікофенолат (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Вузькосмугова фототерапія ультрафіолетом В (UVB)

Рекомендація 24. У пацієнтів із помірно тяжким і тяжким АД за неефективності, непереносимості або неможливості застосування топічних засобів середньої та високої сили та системного лікування, у тому числі одним із рекомендованих вище біологічних препаратів, комісія JTF пропонує додавання клінічного лікування вузькосмуговим ультрафіолетом В (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Системні кортикостероїди

Рекомендація 25. У пацієнтів з АД комісія JTF пропонує не використовувати системні кортикостероїди (умовна рекомендація, докази з низьким рівнем достовірності).

Обмеження цих рекомендацій

Обмеженнями цих рекомендацій є фокус на найпоширеніших аспектах лікування АД. Зокрема, ми не торкалися традиційної, комплементарної або інтегративної медицини чи місцевих способів пізнання. Якщо ці або інші втручання використовуватимуться частіше, ми розглянемо їх у наступних рекомендаціях, в яких індивідуальні рекомендації оновлюються або додаються з появою нових доказів. Майбутні дослідження можуть надати надійні докази щодо цих втручань.

У разі АД, як і в багатьох інших галузях медицини, немає надійних доказів безпеки ліків під час вагітності та годування груддю. Українцям необхідні належним чином проведені дослідження для цієї популяції. Інша проблема полягає в тому, що багато досліджень АД є плацебо-контрольованими, що може бути найбільш доцільним на ранніх стадіях розробки ліків, але необхідно сприяти фінансуванню та дослідженням через професійні та урядові організації (наприклад, Національний інститут здоров'я / Національний інститут алергії та інфекційних хвороб), а також приватні організації – для сприяння вивченню порівняльної ефективності та безпеки схвалених ліків та їх оптимального використання за різних варіантів лікування. Достовірні дані, що стосуються вагітних, а також порівняльної ефективності, можуть стати джерелом майбутніх керівних настанов.

AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asinowas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al.; Patient Groups: Global Parents for Eczema Research; Capozza K; National Eczema Association; Begolka WS; Evidence in Allergy Group; Chu AWL, Zhao IX, Chen L, Oykhman P, Bakaa L; AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters; Golden D, Shaker M, Bernstein JA, Greenhawt M, Horner CC, Lieberman J, et al.

Atopic dermatitis (eczema) guidelines 2023: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE and Institute of Medicine-based recommendations.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2024;132(3):274-312

Друкується в скороченому обсязі.
Адаптований переклад – канд. мед. наук **С.Г. Опімах**.

Повну версію дивіться:
[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(23\)01455-2/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(23)01455-2/fulltext)

Розширюємо можливості пацієнтів з алергійними захворюваннями

За матеріалами EAACI-2024

Весною 2024 р. у Валенсії (Іспанія) відбулась одна з найочікуваніших подій для європейської алергологічної спільноти – Конгрес Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI). Окрім обговорення новітніх підходів до діагностики, профілактики та лікування алергійних захворювань (АЗ) було розглянуто використання ІТ-технологій для вибору персоналізованого підходу до лікування та впровадження концепції One Health, що розглядає здоров'я людей із точки зору взаємозв'язку людей, тварин, рослин і довкілля, у контексті АЗ. Особливу увагу в рамках заходу було приділено очним симптомам алергії.

Ключові слова: алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, якість життя, біластин, EAACI.



Окремий блок виступів був присвячений проблемам алергійного ринокон'юнктивіту (АРК), зокрема його очним проявам, та якості життя (ЯЖ) пацієнтів з АЗ. Про розширення можливостей контролю алергійних проявів

і поліпшення ЯЖ пацієнтів у своїй лекції розповів алерголог, пульмонолог, професор університету «Humanitas», директор Центру персоналізованої медицини, астми та алергії при дослідницькій лікарні «Humanitas» IRCCS (Мілан, Італія) **Giorgio Walter Canonica**.

Спікер передусім зазначив, що не кожен лікар усвідомлює масштаби тягаря алергійного риніту (АР). Так, у США на АР страждає до 30% населення, при цьому поширеність АР продовжує зростати в усьому світі, особливо в Океанії та Латинській Америці. Значущим є й економічний тягар АР, наприклад у США він дорівнює приблизно 11 млрд доларів на рік, і за останні 5 років ця сума подвоїлась. В Європейському союзі щорічні витрати на АР становлять від 30 до 50 млрд євро, що красномовно вказує на актуальність оптимізації менеджменту цього стану.

Для ефективного ведення пацієнта з АР треба пам'ятати, що це захворювання суттєво впливає на ЯЖ, бо пов'язане з відчуттям дискомфорту, соціальною ізоляцією та зниженням продуктивності праці. Понад 60% пацієнтів з АР повідомляють про порушення сну, 50% – мають проблеми через обмеження фізичної активності, 60% – стикаються з порушеннями настрою та зниженням результативності на роботі і під час навчання. Саме тому при веденні пацієнтів з АР необхідно використовувати спеціалізовані опитувальники для оцінки ЯЖ.

Варто зауважити, що зниження ЯЖ при АЗ пов'язане не лише із симптомами захворювання, але і з їх неадекватним лікуванням. Дані епідеміологічних досліджень показали, що 70% пацієнтів із симптомами АР не звертаються по медичну допомогу, а натомість використовують безрецептурні деконгестанти, які не впливають на причину захворювання, дають тимчасове полегшення і, з часом, зумовлюють розвиток медикаментозного риніту. Якщо ж пацієнти все-таки звертаються до лікаря і їм призначають H_1 -антигістамінні препарати (АГП) I покоління, це часто призводить до розчарування, адже надмірна седативна – поширена побічна дія цих препаратів – інколи погіршує ЯЖ навіть сильніше, ніж власне симптоми алергії.

Порівняно з АГП I покоління АГП II покоління є високоселективними щодо H_1 -рецепторів і не лише мають кращий профіль безпеки, а й позбавлені антихолінергічних ефектів або кардіотоксичності. Сучасні H_1 -АГП II покоління чинять мінімальну седативну дію або взагалі не виявляють цього ефекту завдяки слабкому проникненню крізь гематоенцефалічний бар'єр. З цих причин їх сьогодні рекомендують як терапію першої лінії в пацієнтів з АР і кропив'яркою.

Нещодавнє міжнародне дослідження Delphi було проведено з метою оцінки

експертами із 17 європейських і неєвропейських країн тягаря АР та кропив'янки, сучасних варіантів їх лікування і ролі біластину як АГП II покоління (Church, 2023). У результаті понад 96% експертів дійшли одноголосного консенсусу щодо вираженого впливу АР та кропив'янки на популяційне здоров'я, ЯЖ і ключової ролі АГП II покоління, і біластину зокрема, в ефективному контролі симптомів.

Біластин є потужним високоселективним пероральним АГП II покоління, який тривало зв'язується з H_1 -гістаміновими рецепторами, що забезпечує його подовжену тривалість дії. Він проникає в центральну нервову систему так само, як і плацебо, що дає підставу класифікувати його як АГП, що не проникає в мозок. Це обмежує можливість седативності, погіршення когнітивних функцій або порушення здатності керувати автомобілем, а також потенціювання ефектів алкоголю. Після перорального прийому біластин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту завдяки активному механізму поглинання, що забезпечує швидкий початок і більшу тривалість дії в порівнянні з фексофенадином, дезлоратадином і рупатадином. Біластин має низький потенціал міжлікарської взаємодії, оскільки не впливає значною мірою на ферментну систему CYP *in vitro*. Оскільки препарат практично не метаболізується, корекція дози пацієнтам із порушенням функцій нирок і печінки, а також літнім пацієнтам не потрібна. Усе вищезазначене робить біластин ідеальним кандидатом для довготривалого контролю симптомів АР та кропив'янки.



Тему вибору оптимального препарату для контролю симптомів АРК продовжив у своїй лекції кандидат наук, офтальмолог клініки «Сан Карлос» (м. Мадрид, Іспанія) **Pedro Arriola Villalobos**.

Більшість пацієнтів з АР, наголосив доповідач, мають очні симптоми, але лише 10% з них звертаються по медичну допомогу. Решта займається самолікуванням і використовує безрецептурні очні краплі, які не лише не впливають на причину симптомів, а й призводять до розвитку синдрому сухого ока (ССО).

Незважаючи на те що АРК і ССО є різними очними розладами, багато доказів свідчать про те, що їхні патологічні механізми подібні, а нестабільність слізної плівки відіграє провідну роль в їхньому патогенезі (Montero-Iruzubieta, 2023). Фактично, зміни слізної плівки часто спостерігають у пацієнтів з АРК, а дисфункція епітеліального бар'єра характерна для кількох АЗ. Аналіз біомаркерів у слізній рідині і на поверхні ока нещодавно виявив, що прозапальні цитокіни, які зазвичай вважають специфічними для АРК, також надмірно експресують у пацієнтів із ССО. Цими цитокінами є інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 із запального шляху Th2 та ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-17, фактор некрозу пухлини та інтерферон-гамма зі шляху Th1-Th7. Крім того, зміна рівнів муцинів (MUC1, MUC2, MUC4,

MUC5 і MUC16) є поширеним відхиленням у слизовому шарі слізної плівки за обох станів.

Зміни, спричинені АРК, зумовлюють нестабільність слізної плівки та призводять до розвитку ССО. Алергени з протеолітичною активністю можуть руйнувати щільні з'єднання епітелію кон'юнктиви, дестабілізувати Е-кадгерин і проникати крізь епітелій. Крім того, потрапивши в підслизовий простір, алергени взаємодіють зі специфічними IgE, зв'язаними з високоафінними рецепторами IgE, розташованими на поверхні дендритних і кон'юнктивальних опасистих клітин. При IgE-опосередкованій Th1-алергійній реакції опасисті клітини дегранулюють, негайно вивільняючи гістамін та інші медіатори, що містяться в гранулах. Подальше вивільнення цитокінів призводить до запальної Th2-відповіді, переважно при АРК, і до змішаних запальних відповідей Th2 і Th3 при тяжких формах очних алергій (весняний та atopічний кератокон'юнктивіт). Th2-асоційовані цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13) і гістамін за умови надмірної експресії сприяють довгостроковій метаболізації епітелію кон'юнктиви, руйнуванню епітелію рогівки та стимуляції секреції келихоподібних клітин, що може змінити слізну плівку. Дисфункція епітеліального бар'єра при АРК також підтримує порочне коло алергічного запалення шляхом полегшення парачелюлярного транспорту алергенів, патогенів, забруднювальних речовин та інших шкідливих тригерів.

З огляду на все це, при виборі препарату для ефективного менеджменту очних симптомів алергії варто обирати засіб, який, з одного боку, стабілізує опасисті клітини, а з іншого – не містить консерванти, мікропластик та інші місцево-пдроздразнювальні домішки. Біластин у формі розчину для очей у дозі 6 мг/мл відповідає всім вищезазначеним вимогам. Додатковими перевагами є також зручність застосування – 1 раз на добу, що значно поліпшує прихильність пацієнтів до лікування, і наявність у складі 0,1% гіалуронової кислоти, яка забезпечує додатковий комфорт у разі супутнього ССО.

Ефективність біластину у формі очних крапель порівнювали з розчинником (плацебо) в одноцентровому подвійному замаскованому рандомізованому дослідженні фази 2 (Gomes, 2023). Основною кінцевою точкою ефективності було зменшення свербежу очей. Модель Oga-CAC Conjunctival Allergen Challenge використовували для оцінки очних і назальних симптомів на початку дії (15 хв) і через 8 та 16 год після застосування крапель. Також оцінювали переносимість і безпеку препарату.

Офтальмологічні форми біластину 0,2%, 0,4% і 0,6% були достовірною ефективнішими ($p > 0,001$) порівняно з плацебо в усуненні очного свербежу через 3; 5 і 7 хв після використання подразника на початку дії (15 хв) і через 8 год після застосування. Біластин 0,6% також був ефективним через 16 год після застосування. Відмінності в лікуванні біластином 0,6% були статистично значущими ($p < 0,001$) порівняно з плацебо в усі моменти часу щодо слезотечі, набряку повік і назальних симптомів. Побічних явищ не спостерігали. Отримані дані підтверджують належний профіль ефективності та безпеки, що робить



біластин найбільш підходящим засобом для лікування очних симптомів при АРК.



Фінальна частина блоку, яку презентував увазі присутніх алерголог, дерматолог, доктор медичних наук, професор, директор Інституту алергології Медичного університету «Charité» (м. Берлін, Німеччина), президент Європейської

глобальної мережі з алергії та бронхіальної астми (Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN) і голова Європейського центру алергологічних досліджень (European Centre for Allergy Research Foundation, ECARF) **Torsten Zuberbier**, стосувалася пацієнт-орієнтованого підходу в лікуванні хронічної кропив'янки (ХК) та ролі біластину в менеджменті цього захворювання. У той час як гостра кропив'янка здебільшого пов'язана з алергією або псевдоалергією реакцією на їжу, ліки або інфекції, ХК є складнішим захворюванням із різними додатковими етіопатологічними механізмами та провокувальними факторами.

Хоча кропив'янка беззаперечно належить до шкірних захворювань, з'являється все більше доказів на користь того, що ХК є системним захворюванням із клінічними симптомами та ознаками, які переважно проявляються на шкірі (Darlenski R., 2014).

Оскільки це захворювання є системним, таким самим має бути його лікування.

Останнє оновлення та перегляд рекомендацій міжнародної Європейської академії алергології та клінічної імунології EAACI / GA²LEN / Європейського дерматологічного форуму (European Dermatology Forum – EDF) / Азіатсько-Тихоокеанської асоціації алергічної астми та клінічної імунології щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки було опубліковано у 2022 р. (Zuberbier T., 2022). Його метою була допомога лікарям первинної ланки і фахівцям у лікуванні пацієнтів із кропив'янкою. Ці рекомендації обговорювалися на конференції Delphi за участю понад 250 спеціалістів, і їх схвалило понад 50 міжнародних товариств.

Поточна версія міжнародної настанови з менеджменту кропив'янки містить вичерпні та детальні вказівки щодо діагностики цієї патології. По-перше, у ній наголошується на тому, що діагностичне обстеження при хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК) має кілька цілей, які разом називаються 7 Сs.

Діагностичні кроки передбачають:

- диференційний діагноз і підтвердження захворювання;
- пошук глибинних причин;
- визначення відповідних умов, які змінюють активність захворювання;
- виявлення супутніх захворювань;
- перевірку наслідків ХСК;
- оцінку пророків захворювання та відповіді на лікування;

• моніторинг активності захворювання, впливу на ЯЖ та контролю.

З цією метою діагностичне обстеження має охоплювати ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження (у тому числі перегляд фотографій пухирів і/або ангіоневротичного набряку [АНН]), використання опитувальників, що містять показники результативності лікування, про які повідомляє пацієнт (PROM), і загальні тести (у тому числі аналіз крові з формулою та визначення рівня С-реактивного білка і/або швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і загального рівня IgE та IgG до тиреоїдної пероксидази [ТРО]). Останні 2 тести були додані на основі останніх доказів того, що ХСК може бути наслідком аутоалергійної або аутоімунно опосередкованої активації опасистих клітин шкіри, з IgE-аутоантитілами до власних антигенів при аутоалергійній ХСК та аутоантитілами IgG або IgM, спрямованими на активацію опасистих клітин, при аутоімунній ХСК. Визначення рівнів IgG до ТПО та загального IgE може допомогти внести більше ясності щодо того, чому в пацієнтів виникла ХСК.

Пацієнти з аутоімунною ХСК частіше мають низькі або дуже низькі рівні загального IgE та підвищені рівні IgG до ТПО. Високе співвідношення IgG до ТПО і загального IgE наразі є найкращим сурогатним маркером аутоімунної ХСК.

Потрібно також визначити індекс ХК у пацієнтів, які не реагують на H₁-АГП, щоб з'ясувати, чи є в них антитіла проти IgE, FcεRI або анти-FcεRII або альтернативного фактора вивільнення гістаміну. Також повідомлялося, що ці біомаркери є прогностичними маркерами ефективності лікування омалізумабом або імуносупресантами, такими як циклоспорин. Крім того, як додаткова процедура для діагностики аутореактивної форми захворювання пропонується тест з аутологічною сироваткою, але його актуальність не дуже висока, оскільки омалізумаб діє незалежно від результатів цього тесту. На основі результатів, отриманих за допомогою базових тестів, даних анамнезу, фізичного огляду та PROM, за показаннями можна провести подальше діагностичне тестування.

Хоча запропонований діагностичний підхід забезпечує найоптимальніший менеджмент ХСК, у реальній клінічній практиці встановити причину чи тригери кропив'янки або ж усунути їх часто неможливо. Саме тому на перший план у лікуванні ХСК виходить патогенетичне лікування.

Одним із головних механізмів, що лежать в основі розвитку як ХСК, так і АР, є феномен мінімального персистувального запалення (МПЗ). Цей термін використовують для опису явища, за якого повторний вплив низьких рівнів алергену не зумовлює симптомів алергії, але спричинює підвищену чутливість до наступного впливу алергену, що відображено на рисунку (Canonica G.W., 2009). У слизовій оболонці носа МПЗ характеризується наявністю запальних клітин (еозинофілів, нейтрофілів) і підвищеною експресією ICAM-1 на епітеліальних клітинах, які були виявлені у безсимптомних пацієнтів із сезонним та цілорічним АР протягом періодів без симптомів.

Саме вплив на МПЗ пояснює користь від лікування алергійного запалення навіть у безсимптомні періоди. Це обов'язково необхідно донести пацієнту, адже саме в цей період за рахунок МПЗ розвивається структурне ушкодження тканин, і відміна препаратів у такому разі створить порочне коло МПЗ та унеможливить контроль захворювання.

Якщо говорити про безпосередній вибір засобу для контролю симптомів ХСК, то як і при АР, препаратами вибору залишаються сучасні АГП II покоління. Метою лікування ХСК є повний контроль захворювання і нормалізація ЯЖ. Менеджмент кропив'янки – це динамічний процес, який передбачає постійну оцінку контролю захворювання за допомогою PROM, зокрема тесту з оцінки контролю кропив'янки (UCT), і посилення або послаблення алгоритму лікування відповідно до перебігу захворювання. За неефективності первинного лікування треба підвищувати дозу АГП, а не додавати ще один лікарський засіб, оскільки доведено, що підвищення дози вчетверо є безпечнішим для пацієнта і не створює передумов для міжлікарських взаємодій.



Важливо наголосити, що цей алгоритм є круговим, тобто його необхідно застосовувати як для ескалації, так і для деескалації терапії, таким чином, ми завжди застосовуємо найменшу ефективну дозу, яка забезпечує повний контроль симптомів.

Окрім того, якщо відомі тригерні фактори, що зумовлюють загострення ХСК, варто радити пацієнтам застосовувати подвійну дозу АГП (замість звичної щоденної) у день контакту з потенційним провокувальним фактором. Ідеальний АГП має ефективно усувати симптоми ХСК, діяти швидко і довго, найліпше – застосовуватися 1 раз на добу і не спричиняти небажаних ефектів, таких як сонливість. Усім цим вимогам в аспекті лікування пацієнтів із кропив'янкою відповідає біластин.

Він має швидший початок дії, ніж цетиризин, дезлоратадин і рупатадин. Через півтори години і АНН, і уртикарні висипання пригнічувалися на >70% в 11 з 12 осіб, що приймали біластин, порівняно з 3 з 11 осіб, що приймали цетиризин (p=003). У дослідженні Antonijоan та співавт. висипання починали зникати через годину при використанні біластину в дозі 20 мг і через 4 год після прийому дезлоратадину в дозі 5 мг або рупатадину в дозі 10 мг, тоді як для інгібування зони набряку та почервоніння біластин у дозі 20 мг починав діяти через 30 хв, а дезлоратадину і рупатадину було потрібно 4 год, щоб продемонструвати суттєву різницю проти плацебо. Біластин також достовірно зменшував свербіж, чого при застосуванні дезлоратадину чи рупатадину не спостерігали (Church, 2019).

Ефективність біластину в дорослих пацієнтів із кропив'янкою оцінювали в кількох рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях. У дослідженнях, проведених в Європі, зазвичай брали участь пацієнти віком 12-70 років, тоді як у дослідженнях в Японії – дорослі віком 18-74 роки. Біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу був достовірно ефективнішим за плацебо зменшував симптоми ХСК (оцінені за допомогою шкали загальної оцінки тяжкості кропив'янки, TSS) і був так само ефективним, як і левоцетиризин у дозі 5 мг 1 раз на добу. Біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу також був значно ефективнішим за плацебо щодо контролю симптомів у пацієнтів із контактною холодовою кропив'янкою. Застосування біластину характеризувалося швидким початком дії з достовірним поліпшенням оцінки за TSS

у пацієнтів із ХСК після одного дня лікування. Біластин у дозі 20 мг також забезпечував достовірне поліпшення індивідуальних симптомів, у тому числі АНН, висипу та свербежу (Church, 2019).

Окрім впливу на об'єктивні параметри було показано, що біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу поліпшує ЯЖ в пацієнтів із ХСК. У найбільшому рандомізованому дослідженні середній загальний показник індексу ЯЖ через 4 тиж лікування значуще поліпшився порівняно з плацебо (-9,45 проти -5,93 відповідно; p<001).

Згідно з результатами досліджень біластину у дозі 20 мг добре переносився дорослими пацієнтами з кропив'янкою, при цьому загальна частота побічних ефектів була подібною до такої при застосуванні плацебо.

Однорічне непорівняльне дослідження за участю 198 дорослих із ХСК (n=56) або зі свербежем, пов'язаним з іншими шкірними захворюваннями (такими як екзема/дерматит, свербіж або шкірний свербіж), показало, що ефективність біластину 20 мг 1 раз на добу зберігалася і препарат добре переносився протягом тривалого періоду. TSS, показники висипань та свербежу, а також показник ЯЖ значно поліпшилися (p<001) порівняно з базовим рівнем із 2-го тиж і залишалися такими самими після цього. Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням біластину (усі від легкого до помірного ступеня тяжкості), спостерігали у 2,5% пацієнтів протягом 1-річного періоду дослідження; сонливість була зареєстрована в 1% пацієнтів (Church, 2019).

Такі поширені АЗ, як АР та ХСК, асоційовані зі значущим тягарем для здоров'я пацієнтів і нерідко залишаються недооціненими як за своїм впливом на якість життя, так і за рівнем прихильності до лікування. Важливим аспектом ефективного контролю цих захворювань є застосування сучасних АГП II покоління, зокрема біластину, у найменшій ефективній дозі, з можливістю збільшення або зниження дози залежно від ступеня контролю симптомів. Також необхідно забезпечити належний рівень комунікації з пацієнтом, пояснювати йому значення щоденного прийому АГП і важливість контролю МПЗ. Взаємна співпраця між пацієнтом і лікарем є запорукою досягнення стабільного контролю АЗ і поліпшення ЯЖ пацієнтів.

Підготувала Ганна Кирпач

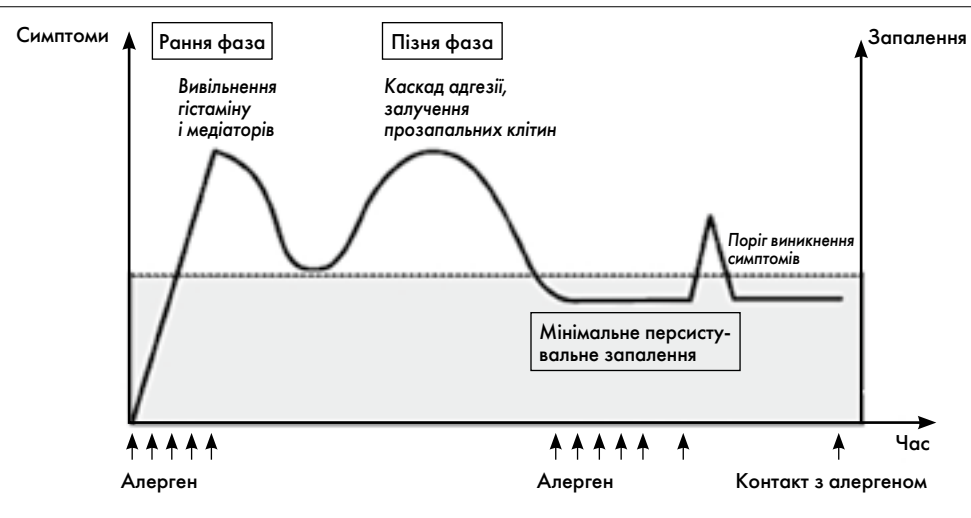


Рис. Парадигма мінімального персистувального запалення (Canonica G.W., 2009)

Довідка ЗУ

Ніксар® – оригінальний препарат біластину. Оригінальний біластин в Україні представлено компанією «Берлін-Хемі» брендом Ніксар® у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар® і таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, у дозі 10 мг – Ніксар® 10 мг. **Показання для застосування:** симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менш ніж 20 кг, Ніксар® у дозі 20 мг – дорослим і дітям віком від 12 років. Режим застосування для полегшення симптомів вищенаведених станів – 1 раз на добу [1, 2]. **Обираючи препарат біластину лікарю-практику необхідно розуміти, що, згідно з рекомендаціями ЕМА (Європейського агентства з лікарських засобів), біоеквівалентність (біодоступність) генеричного препарату по відношенню до референтного препарату має становити від -20% до +25% [3]. Різниця в біодоступності препарату на ±20% може бути пов'язана з ризиком обмеження ефективності терапії та підвищенням ризиком побічних реакцій [4]. Стисла характеристика.** Ніксар® – неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки; відповідає вимогам АRIA і ЕАССІ щодо сучасних АГП [5, 6]; ефективний для симптоматичного лікування АР, кон'юнктивіту і кропив'янки, що було доведено в рамках низки клінічних досліджень [1, 2]; швидко полегшує симптоми – вже через 1 год, тривалий період дії – 24 год, що дає можливість використовувати препарат усього 1 раз на добу, тим самим підвищуючи прихильність пацієнтів до лікування [7]; не виявляє седативної дії, негативного впливу на когнітивні функції [8]; можна застосовувати в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією [2]; не впливає на здатність керування автотранспортом [9]; не впливає на психомоторні функції в разі одночасного прийому з алкоголем [10]. **Література:** 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг (Наказ МОЗ від 16.05.2022 №814 Р.П. UA/13866/02/01). 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® (Наказ МОЗ від 12.01.2023 №68 Р.П. UA/13866/01/01). 3. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010. 4. Woron J. Metabolic Disorders Forum. 2010; 1(4): 241-7. 5. Zuberbier T. et al. Allergy. 2021 Sep 18. doi:10.1111/all.15090. 6. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. J Allergy Clin Immunol. 2020. 7. Horak F. et al. Inflamm. Res. 59, 391-398. 2010. 8. Kuna at al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg Clin Exp Allergy 2009. Sep 39(9). 9. Conen S. et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. 10. Garcia-Gea C. et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32.



Бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) є одним із найбільш поширених збудників бактеріальних інфекцій людини. БГСА спричиняє такі недуги, як гострий тонзиліт (ангіна), бешиха, скарлатина, гостра ревматична лихоманка, гострий гломерулонефрит, васкуліти, неврологічні розлади, ентерити, імпетиго, синдром токсичного шоку, сепсис тощо.

У ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ та ПАЦІЄНТУ

УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА КОМПАНІЯ «ФАРМАСКО» ПРОПОНУЄ

CITO TEST® STREP A – ШВИДКИЙ ТЕСТ ДЛЯ ЯКІСНОГО ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ СТРЕПТОКОКУ ГРУПИ А У МАЗКАХ ІЗ ЗІВУ



- ✓ Вивлення БГСА при болю в горлі при підозрі на ангіну, скарлатину
- ✓ Обгрунтоване призначення антибіотикотерапії^{1,2}
- ✓ Вчасне призначення необхідного лікування, що знижує ризик потенційних ускладнень у хворого та запобігає подальшому поширенню інфекції



ШВИДКО
результат
за 5 хвилин



ТОЧНО
лабораторна
точність



ДОСТУПНО
в аптеках та
медзакладах



ПРОСТО
зрозуміла процедура
тестування



ЗРУЧНО
все необхідне для
тестування в упаковці

Використовуйте CITO TEST® STREP A, щоб швидко визначитись із подальшою тактикою обґрунтованого лікування, запобігти безконтрольному використанню антибіотиків та антибіотикорезистентності!

ТОВ «НВК «ФАРМАСКО»,
тел./факс: +38 (044) 537 08 04,
e-mail: contact@pharmasco.com,
www.pharmasco.com

Дізнайтеся більше про CITO TEST® STREP A:



**ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
КОЖНОГО ЛІКАРЯ!**

Інформація для медичних установ та лікарів.

1. Наказ МОЗ України від 06.04.2021 № 639 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тонзиліт»
2. Ефективність і безпека швидких тестів для призначення антибіотиків при ангіні. Див. за адресою: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211976/>

ФАРМАСКО

МИ РОБИМО ІННОВАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ДОСТУПНИМИ В УКРАЇНІ



Pharmasco
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Особливості діагностики та лікування респіраторних інфекцій

10 вересня 2024 року, під патронатом громадської організації «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», відбулася (в онлайн-форматі) науково-практична конференція «Актуальні сезонні інфекційні хвороби. Ураження нервової системи». Програма заходу була присвячена поточній ситуації щодо найактуальніших інфекційних хвороб, а саме COVID-19, грипу, а також інфекційним хворобам літньо-осіннього сезону. Особливу увагу приділили стрептококовій інфекції, захворюваність на яку зростає в усьому світі, зокрема і в Україні. Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська у своїй доповіді наголосила на важливості своєчасної діагностики низки сезонних респіраторних захворювань, а також нагадала про інструменти швидкої діагностики, доступні українським фахівцям. Аджечно встановлений діагноз – не лише запорука ефективного лікування, а й запобігання подальшому поширенню інфекційного процесу, тяжкому перебігу у ускладненні, і найголовніше – летальному наслідкам захворювання.

Ключові слова: стрептокок групи А, стрептококовий тонзиліт, діагностика, швидкі тести.



Сисли дані минулорічного сезону грипу 2023/2024 рр.

Минулий сезон (2023/2024) почався з 46-го тиж, кількість хворих на грип зростала, перетнувши епідемічний поріг у 10% на 50-му тижні. Це свідчить про пізній початок сезону грипу порівняно з попереднім, коли поріг у 10% був перетнутий до 45-го тижня. За даними дозорного епідагляду, віруси грипу А/Н3N2 і А/Н1N1 спільно циркулювали з домінуванням А/Н1N1: А/Н1N1-78% і А/Н3N2-22% (рис. 1 і 2). Сезон був доволі важким, госпітальна летальність, за даними Клініки інфекційних хвороб НМУ ім. О. О. Богомольця, була більша: за період жовтень-січень 2023-2024 рр. всього з грипом було госпіталізовано 176 хворих, померло – 15 (летальність – 8, 47%); з COVID-19-592, померло 43 (летальність – 7, 26%).

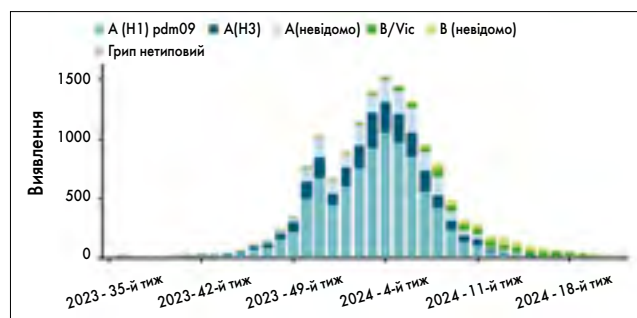


Рис. 1. Сумарне щотижневе виявлення випадків грипу за типом і підтипом [1]

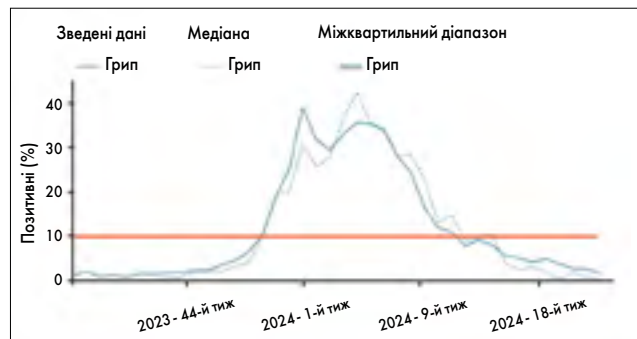


Рис. 2. Сумарна щотижнева кількість позитивних результатів тестування на грип [1]

Тенденції поточного сезону респіраторних інфекцій

Щодо поточного сезону респіраторних інфекцій, відповідно до оновлених даних EURO CDC (на 31.08.2024) із кінця весни 2024 року в закладах медичної допомоги виявляють індикатори підвищеної активності SARS-CoV-2. Загальний вплив епідемії, зумовленої SARS-CoV-2, на смертність із травня 2024 року був відносно низьким. Активність респіраторних вірусів перебуває на базовому рівні в усіх країнах Європейського союзу (ЄС) і Європейської економічної зони (ЄЕЗ) і подібна до той, що спостерігалася влітку 2023 року. У 2024 р. активність SARS-CoV-2 почалася приблизно на 6 тиж раніше, ніж у 2023 р., найбільш постраждалою групою пацієнтів були особи віком від 65 років.

Продовжують домінувати варіант SARS-CoV-2 BA.2.86 та його підваріанти, у тому числі KP.3 (FLiRT).

Необхідно зазначити, що в ЄС було зареєстровано спалах хвороби легіонерів – так, італійська влада повідомила про спалах цієї патології в районі Мілана (муніципалітети Корсіко і Бучінаско), регіон Ломбардія. Станом на 26 серпня було зареєстровано 53 підтверджених випадки, у тому числі 4 летальні.

Загалом у країнах ЄС/ЄЕЗ сезонна активність грипу залишалася на стабільно низькому рівні, однак Мальта повідомила про почастішання позитивних результатів тесту на грип (>10%) у закладах вторинної медичної допомоги протягом останніх 5 тиж, а, відповідно до звітів, активність респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (RSV) залишалася низькою [2].

Клінічні особливості мікст-інфекції грипу і COVID-19

Для встановлення діагнозу і подальшої тактики прийняття рішень щодо лікування дуже важливо розуміти, що клінічні симптоми грипу і COVID-19 можуть бути схожі між собою. Так, ознаки і симптоми неускладненого грипу з легким перебігом збігаються з такими легкою формою COVID-19. Агевзія (втрата смакової функції язика) та аносмія можуть також виникати при обох захворюваннях, але все ж таки частіше спостерігаються при COVID-19, ніж при грипі. Гарячка в пацієнтів із грипом чи COVID-19 виникає не завжди, особливо коли йдеться про немовлят, осіб похилого віку і пацієнтів з імуносупресією. Ускладнення грипу та COVID-19 теж можуть бути подібними, але в разі грипу ускладнення зазвичай розвиваються протягом тижня після початку захворювання, тоді як початок тяжкого перебігу COVID-19 припадає на 2-й тиж хвороби. Обсерваційні дослідження повідомляють про більшу тяжкість захворювання в пацієнтів із коінфекцією вірусу грипу і SARS-CoV-2, ніж у пацієнтів лише із SARS-CoV-2-інфекцією [3].

Діагностика грипу

На індивідуальному рівні, у разі циркуляції вірусу грипу в популяції, неускладнений грип діагностують на підставі клінічної симптоматики. Серед клінічних ознак грипу домінують симптоми інтоксикації (але, як зазначалося вище, температура тіла може підвищуватися незначно) та ураження трахеї. Найбільш чутливим методом, який забезпечує точне і швидке виявлення інфекції, є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Необхідно пам'ятати, що негативні результати експрес-тестів не мають впливати на прийняття рішення щодо лікування та інфекційного контролю. Застосування реакції імунної флюоресценції (РІФ) – не рекомендовано.

Рекомендації щодо тестування на грип і COVID-19 від Національного інституту охорони здоров'я США (NIH – National Institutes of Health, 2023)

- Клініцисти мають контролювати місцеву активність вірусу грипу та SARS-CoV-2 протягом сезону грипу.
- Тільки тестування дає можливість розрізнити інфекцію, зумовлену SARS-CoV-2 і вірусом грипу, а також виявити коінфекцію цими вірусами.
- Тестування на грип на додаток до тестування на SARS-CoV-2-інфекцію рекомендується в амбулаторних пацієнтів із гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ), якщо результати змінять клінічну стратегію ведення пацієнта

(наприклад, призначення противірусного лікування грипу і/або вирішення питання про екстрену хіміопрофілактику грипу).

• Рекомендується провести тестування на обидва віруси в усіх госпіталізованих пацієнтів із ГРЗ [3].

Застосування швидких тестів для диференційної діагностики грипу і COVID-19 має на меті раннє призначення противірусної терапії, що сприяє як швидшому одужанню, так і запобігання тяжким ускладненням, що особливо важливо для груп пацієнтів підвищеного ризику щодо тяжкого перебігу захворювання і розвитку ускладнень. В Україні доступна лінійка швидких тестів від компанії «Фармаско» для діагностики грипу, коронавірусної, аденовірусної, респіраторно-синцитіальної інфекції (CITO TEST® Грип, CITO TEST® COVID-19, CITO TEST® COMBO Ag COVID-19 – ГРИП, CITO TEST® Influenza A+B-RSV-ADENO RESPI). Особливо незамінні швидкі тести в період прогресивного збільшення захворюваності на респіраторні інфекції, коли немає ані часу, ані фізичної можливості проведення більш ретельних діагностичних заходів.

Стрептококова інфекція

На особливу увагу в рамках аналізу сезонних інфекцій заслуговує стрептококова інфекція, яка останнім часом набула чималої актуальності. Сьогодні у світі спостерігають зростання кількості хворих на стрептококову інфекцію (гострі тонзиліти, бешіха, скарлатина в дітей). В Україні випадки стрептококової інфекції ще не набули такого агресивного характеру, але настороженість необхідна. При цій патології вкрай важлива своєчасна діагностика та лікування, і це відповідальність не лише лікарів, а й пацієнтів, які мають своєчасно звертатися по медичну допомогу, оскільки стрептококова інфекція небезпечна на лише через серйозні ускладнення (ураження серця, нирок), а й через розвиток синдрому стрептококового токсичного шоку (Streptococcal toxic shock syndrome; STSS).

Наприкінці 2022 року принаймні 5 європейських країн повідомили Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) про зростання кількості випадків інфекційних захворювань, зумовлених інвазивним стрептококом групи А, у тому числі STSS. Японія повідомила про 977 випадків синдрому STSS, що перебільшує рекордні 941 випадок за весь минулий рік. При STSS у більшості летальних випадків смерть настає в перші 48 год після початку захворювання, а летальність сягає 30%. Збудником хвороби є умовно-патогенний бета-гемолітичний стрептокок групи А (біогенний стрептокок), який міститься в ротоглотці. Він не спричиняє хвороби, але може зумовити виникнення тонзиліту, бешіхи, скарлатини, некротизуючого фасциїту, локальних набряків, дихальної недостатності, шоку.

Динаміка симптомів стрептококової інфекції може бути вражаюча, наприклад пацієнт зранку помічає набряк стопи, який до полудня поширюється до коліна, виникає почервоініння, синюшність, некроз, надалі швидко настає смерть. Сьогодні до стрептококової інфекції схильні люди віком за 50 років, що є нетиповим і демонструє класичний приклад адаптації збудника після ковідних локадаунів [4, 5]. Як було зазначено, при стрептококовій інфекції важлива швидка діагностика для такого самого швидкого прийняття рішення щодо лікувальних заходів, у цій ситуації також можуть допомогти швидкі тести. В арсеналі українських лікарів є тести для діагностики стрептококового тонзиліту – це швидкий імунохроматографічний аналіз для якісного виявлення антигенів стрептококу групи А в мазках із зів'я – CITO TEST® STREP A від компанії «Фармаско», чутливість якого становить 94,4%, специфічність – 97,3%.

Висновки

Отже, в умовах збільшення захворюваності на сезонні інфекційні хвороби, а також з огляду на сучасні реалії життя в Україні – неможливість проведення складних діагностичних заходів через воєнні дії, перевантаження первинної ланки фахівців і вітчизняної системи охорони здоров'я в цілому, – застосування швидких, ефективних методів діагностики, які не потребують кваліфікованого ресурсу, є засобами вибору в діагностиці низки поширених респіраторних інфекцій і стрептококового тонзиліт/фарингіту. Зокрема – CITO TEST® STREP A від компанії «Фармаско». До того ж використання швидких імунохроматографічних тестів є загальноприйнятною світовою практикою, на яку спираються своєчасна діагностика і лікування. Українська лінійка швидких тестів CITO TEST® від компанії «Фармаско» давно зарекомендувала себе на фармацевтичному ринку як сучасний, швидкий, ефективний і надійний інструмент діагностики.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Анна Артюх

Довідка 3У

Про стрептококову інфекцію

Бета-гемолітичний стрептокок групи А – один із найпоширеніших збудників бактеріальних інфекцій людини, який спричиняє захворювання верхніх дихальних шляхів, шкіри з розвитком місцевих гнійних процесів і ускладнень. На стрептококову інфекцію, зумовлену бактеріями виду *Streptococcus pyogenes*, у світі припадає 20-40% випадків дитячого фарингіту. Шлях передачі інфекції, зумовленої стрептококом групи А, здебільшого повітряно-краплинний. Під час кашлю, чхання, а інколи під час розмови хворого збудник може проникати в організм здорової людини через слизову оболонку верхніх дихальних шляхів, мигдалики [6]. Бета-гемолітичний стрептокок групи А спричиняє інвазивні, неінвазивні, а також імуноопосередковані клінічні форми стрептококової інфекції. До неінвазивних форм належать гострий тонзиліт/фарингіт (ангіна), імпетиго, бешіха, скарлатина. До інвазивних – целюліт, некротизуючий фасциїт, синдром стрептококового токсичного шоку (STSS). Імуноопосередковані форми – гостра ревматична гарячка, постстрептококовий гломерулонефрит, васкуліти, неврологічні розлади [7].

Унаслідок стрептококової інфекції організм виробляє два види імунітету: антитоксичний і антибактеріальний. Антитоксичний імунітет загальний для всіх стрептококів групи А і є довичним. Саме тому на скарлатину хворіють один раз у житті. Антибактеріальний імунітет є типоспецифічним і нестійким, тому локальні стрептококові захворювання можуть розвиватися повторно.

Нині у світі найпоширенішим методом діагностики стрептококового фарингіту/тонзиліту є швидкий стрептококовий тест з отриманням результату через 5-10 хв [6].

Синдром стрептококового токсичного шоку [8]

Синдром стрептококового токсичного шоку – це рідкісна, але дуже серйозна бактеріальна інфекція, яка розвивається швидко і несе небезпеку життю. Люди із STSS потребують негайної інтенсивної допомоги в рамках медичних закладів і антибіотикотерапії. Лікування зосереджене на боротьбі з низьким кров'яним тиском і поліорганною недостатністю. Симптоми. Першими симптомами STSS часто є: лихоманка та озноб, біль у м'язах, нудота і блювання. Після появи перших симптомів зазвичай потрібно лише від 24 до 48 год, щоб розвинулася гіпотонія. Щойно це сталося, STSS становить серйозну небезпеку для життя: поліорганна недостатність, тахікардія, тахіпноє.

Ускладнення. STSS часто призводить до поліорганної недостатності. Ускладнення можуть потребувати хірургічного втручання для видалення інфікованих тканин або кінцівок із метою контролю інфекції (як при некротизуючому фасциїті). Навіть за умови правильного лікування STSS може бути смертельно небезпечним – із 10 осіб із STSS троє помирають від інфекції.

Фактори ризику. Будь-хто може захворіти на STSS, але деякі фактори здатні підвищити ризик інфікування, як-от:

- вік – STSS найчастіше спостерігають у людей похилого віку (>65 років);
- інфекції або травми з порушенням цілісності шкіри – особи з відкритими ранами мають підвищений ризик розвитку STSS, також це можуть бути люди, які нещодавно перенесли операцію або вірусну інфекцію, що супроводжується відкритими ураженнями шкіри (вітряна віспа, оперізувальний лишай);
- інші фактори: діабет, зловживання алкоголем.

Ефективність промивання повідон-йодом верхніх дихальних шляхів в лікуванні COVID-19: проспективне рандомізоване пілотне клінічне дослідження

Наприкінці 2019 року в усьому світі набуло широкого поширення нове захворювання, спричинене новим коронавірусом. Спочатку воно стало причиною епідемії в Китаї, а пізніше, у березні 2020 року, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила його пандемією. Це захворювання, відоме як коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), спричинюється коронавірусом типу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). Пандемія COVID-19 продовжує поширюватися, і, за останніми оцінками, кількість хворих перевищує 617 млн, а загиблих – 6 млн осіб [2]. Досі тривають пошуки ефективних методів лікування і профілактики цього захворювання та його наслідків, і одним із напрямів є топічна терапія, спрямована на зниження вірусного навантаження і запобігання розвитку ускладнень. У статті розглянуто результати проспективного рандомізованого пілотного клінічного дослідження застосування повідон-йоду (PVP-I) при захворюванні, зумовленому SARS-CoV-2, впливу PVP-I на зараження, вірусне навантаження, а також оцінки якості життя на тлі застосування PVP-I.

Ключові слова: повідон-йод, назальний лаваж, промивання порожнини рота, COVID-19, SARS-CoV-2.

Інфікування клітини хазяїна збудником SARS-CoV-2 відбувається за посередництвом рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту 2, які слабо експресуються на епітеліальних клітинах носоглотки і порожнини рота і які найчастіше виявляють в альвеолярних клітинах II типу, що робить легеневої епітелій основною мішенню для вірусу [3, 4]. Однак активна реплікація вірусу відбувається і в тканинах верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Було виявлено, що впродовж першого тижня захворювання і дебюту симптомів відбувається активне вірусовиділення з глотки [5]. Крім того, у пацієнтів спостерігали більше вірусне навантаження в носоглотці порівняно з ротоглоткою, що вказує на можливість передачі вірусу не лише через слину, а й носові виділення [6]. Таким чином, ВДШ можуть бути ключовою терапевтичною мішенню з метою зниження ризиків ураження нижніх дихальних шляхів і тяжкості захворювання, а відповідно – зменшення передачі інфекції.

PVP-I – це комплекс полівінілпіролідину та йонів трийоду, який широко використовують як антимікробний засіб для обробки шкіри, слизових оболонок і ран [7]. Було продемонстровано, що його місцеве застосування в носовій порожнині добре переноситься, є клінічно безпечним та ефективним проти різноманітних видів бактерій, вірусів, дріжджів і найпростіших [8]. Тому метою цього дослідження було оцінити ефективність ополіскувачів для носа та порожнини рота з 0,23% PVP-I у зменшенні вірусного навантаження

та тривалості виявлення SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки. Паралельно проводилась оцінка динаміки якості життя на тлі застосування PVP-I за допомогою двох різних опитувальників: Вісконсинського опитувальника симптомів із боку ВДШ (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey, WURSS)-11 і тесту на синоназальні наслідки Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) [9, 10].

Матеріали та методи Дизайн і умови проведення дослідження

Дослідження було проспективним рандомізованим відкритим плацебо-контрольованим зі співвідношенням учасників 1:1:1. Дослідження проводили в Медичному університеті короля Сауда в Ер-Ріяді (Саудівська Аравія) із серпня 2021 по липень 2022 року.

Учасники

У дослідженні взяли участь пацієнти з діагностованою за допомогою ПЛР SARS-CoV-2-інфекцією, в яких симптоми з'явилися впродовж останніх 72 год і не потребували госпіталізації. Критеріями виключення стали: підвищена чутливість до йоду або PVP-I, наявність будь-яких захворювань щитоподібної залози в анамнезі, онкологічні захворювання, стани, за яких потрібне регулярне полоскання носа, місцеве застосування йоду або PVP-I з будь-якої іншої причини, а також вагітність, лактація, вік молодше 18 та старше 60 років, імунодефіцитні стани.

Результати дослідження та їх обговорення

Пандемія COVID-19 змінила підходи практичної медицини. Зусилля з мінімізації поширення вірусу були зосереджені на створенні фізичних бар'єрів. З урахуванням високого вірусного навантаження в ротоглотці і носоглотці санация цих порожнин може відіграти важливу роль у поліпшенні стану хворого і зниженні передачі вірусу. Раніше було доведено значення PVP-I в інактивації SARS-CoV-2 *in vitro*. Два різних дослідження показали, що для інактивації вірусу достатньо 0,5% розчину [14, 15]. Frank і співавт. довели достатню ефективність навіть 15-секундного контакту. Жодне дослідження не виявило цитотоксичних ефектів за будь-якої концентрації або тривалості контакту [16, 17]. Однак у цьому дослідженні було обрано найнижчу та найефективнішу концентрацію PVP-I, вивчену *in vitro* щодо SARS-CoV, щоб встановити найбільш безпечну та переносиму концентрацію PVP-I для назального застосування [18].

Рандомізація за групами

Учасників були рандомно розподілено в три групи:

- групу PVP-I, в якій пацієнти двічі на добу протягом 2 тиж полоскали роту і носову порожнину 0,23% розчином PVP-I;
- групу NS, в якій пацієнти двічі на добу протягом 2 тиж полоскали роту і носову порожнину 0,9% фізіологічним розчином;
- групу контролю, яка не отримала жодних призначень.

За результатами дослідження було виявлено значно вищий кліренс SARS-CoV-2 у групі PVP-I, що виражалось у меншій тривалості виявлення вірусу у зразках мазка з носоглотки порівняно з групою NS та контрольною групою.

Мазки з носоглотки брали через 4; 8; 12 і 18 днів після відбору першого мазка для проведення ПЦР у режимі реального часу з метою визначення вірусу та рівня порогового циклу (cycle threshold, Ct).

Концентрація PVP-I 0,23% у цьому дослідженні була нижча, ніж у будь-яких інших опублікованих дослідженнях використання PVP-I проти SARS-CoV-2, і отримані нами результати узгоджуються з результатами кількох інших клінічних досліджень [19-25]. Крім цього вивчали довготривалі і безперервний вплив PVP-I (до 18 днів) на виживаність вірусу (табл. 1).

Було зазначено, що постійне застосування навіть низьких концентрацій PVP-I значно знижує вірусне навантаження і тривалість виявлення вірусу в порівнянні з використанням фізіологічного розчину або групою контролю. Ці результати узгоджуються з висновками метааналізу, який досліджував різні види ополіскувачів для носа і порожнини рота, що застосовують проти SARS-CoV-2, на основі результатів 22 досліджень *in vitro* та 11 досліджень *in vivo*.

Серед усіх досліджень *in vivo* PVP-I був найбільш вивченим і ефективним незалежно від концентрації. Результати досліджень *in vivo* відповідали результатам досліджень *in vitro*, при цьому PVP-I продемонстрував найбільш значуще середнє зниження вірусного навантаження (0,86) серед усіх випробуваних розчинів [14].

Ст – це кількість циклів ампліфікації, необхідних для того, щоб уміст досліджуваного гена перевищив пороговий рівень. Таким чином, значення Ct обернено пропорційне вірусному навантаженню, і визначення Ct може бути непрямим методом кількісної оцінки копій вірусної РНК у зразку. У систематичному огляді, проведеному Рао та співавт., було зроблено висновок, що низький Ct може бути маркером тяжкості захворювання та корисним інструментом для складення прогнозу в пацієнтів із COVID-19 [26]. У поточному дослідженні використання PVP-I призвело до збільшення Ct, що дає підстави вважати, що застосування PVP-I сприяло зниженню тяжкості захворювання та поліпшенню прогнозу. Зміни Ct у групі NS і контрольній групі були статистично незначущими (табл. 2).

	Дні		p*
	Середнє (SE) [CI]	Медіана (SE) [CI]	
Група PVP-I (n=5)	9,8 (0,8) (8,3-11,2)	9 (1) (7-11)	
Група фізрозчину (n=6)	12 (2,1) (7,9-16,1)	12 (4,4) (3,4-20,6)	0,046
Група контролю (n=8)	12,6 (0,6) (11,5-13,7)	12 (0,7) (10,7-13,3)	

Примітки. Використовували логарифмічний ранговий критерій (Мантела–Кокса); SE – стандартна похибка; CI – довірчий інтервал; * – різниця статистично значуща, якщо p<0,05.

	Середнє значення Ct на початку дослідження (SD)	Середнє значення Ct на 4-ту добу (SD)	p*
Група PVP-I (n=5)	23 (±3,4)	25,2 (±3,5)	1,00
Група фізрозчину (n=6)	23,5 (±6,3)	15 (±11,7)	0,07
Група контролю (n=8)	26,3 (±5,9)	26,9 (±6,4)	0,83
Загальна кількість (n=19)	24,5 (±5,4)	22,7 (±9,3)	0,46

Примітка. * – різниця статистично значуща, якщо p<0,05.

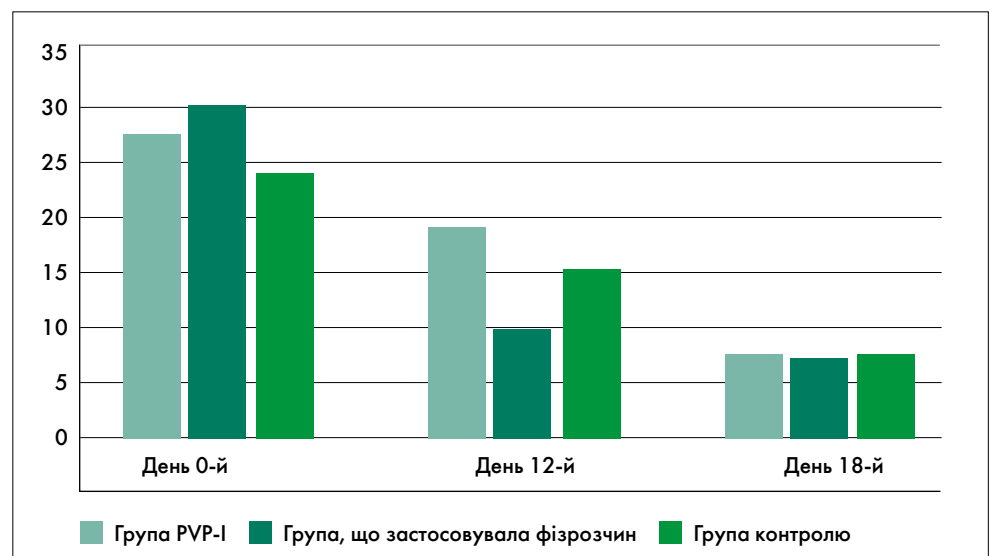
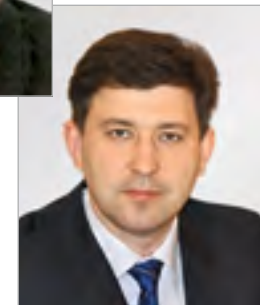


Рисунок. Середня оцінка SNOT-22 для кожної групи (віль Y) у кожен момент часу (дні 0-й, 12-й і 18-й)

Е.М. Ходош^{1,2}, к. мед. н., доцент,
О.К. Яковенко^{3,4}, к. мед. н.; **В.В. Сирота**^{1,2}, к. мед. н.
¹ Харківський національний медичний університет,
² КНП «МКЛ № 13» ХМР,
³ КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР,
⁴ Волинський національний університет ім. Лесі Українки, Луцьк



Е.М. Ходош



О.К. Яковенко

Тадеуш Рейхштейн: від погромів — до кортизону, вітаміну С і відкриття глюкокортикоїдів

Кризові епохи живуть спогадами. Однак ми не оглядаємось назад, ми послідовно відновлюємо наукові світогляди першовідкривачів, що сприяли визначним відкриттям. Ми розкриваємо логіку подій та аналізуємо систему об'єктивних знань про біологічну реальність з метою постійного професійного розвитку нинішніх та майбутніх поколінь лікарів.

Стаття надзвичайно «насичена» подіями, а історія відкриття глюкокортикоїдів набуває в ній живого, конкретного вигляду. І перш за все мова піде про Тадеуша Рейхштейна, який став першим науковим відкривачем. Він народився в Польщі, потім жив в Україні, у Києві. У 1950 р. отримав Нобелівську премію з медицини та фізіології. Ця премія за «відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів» була присуджена йому спільно з професорами Едвардом Кендаллом (США) та Філіпом Хенчем (США). Заслуга Тадеуша Рейхштейна в тому, що він незалежно від Едварда Кендалла виділив кортизон і встановив його хімічну будову [1] (рис. 1).



Тадеуш Рейхштейн (1897–1996) Філіп Шоултер Хенч (1896–1965) Едвард Келвін Кендалл (1886–1972)

Рис. 1. Лауреати Нобелівської премії за відкриття гормонів кори надниркових залоз, їх структури та біологічних ефектів

Згідно з офіційними документами, Тадеуш Рейхштейн народився у Вроцлавеку, російська імперія (нині Польща), у польсько-єврейській родині Ісідора Рейхштейна і Густави Брокман. Тадеуш був п'ятим сином у сім'ї, яка була глибоко віддана польській культурній спадщині, і ім'я сину було дано на честь Тадеуша Костюшка, головного командира польського повстання 18 ст. («Повстання Костюшка»). Батько Тадеуша був інженером із переробки цукру (випускник санкт-петербурзького Політеху), і сім'я якийсь час із початку минулого століття проживала в Києві, де батько працював [2].

У вівторок, 18 жовтня 1905 р., на вулиці Києва вийшов фанатичний натовп, у якому були різні групи чорносотенців: монархісти, реакціонери, антисеміти, карні злочинці та ін. [3]. Іноді серед натовпу, який складався здебільшого з киян, виднілася поліцейська чи військова форма. Натовп мав одну-єдину спільну мету: швидко звільнити росію від євреїв як національної та релігійної меншини. Відомо, що члени «Чорної сотні» проводили рейди з неофіційного схвалення уряду і мали ширші плани проти різних революційних груп та деструктивні плани проти євреїв.

Отже, київський погром розпочався. Було ясно, що заворушення було сплановано. Наведемо лише один приклад: за тиждень до початку погрому в Києві фон Хуббенет, начальник поліції Києва, попередив деяких зі своїх друзів-євреїв про безлади, що наближаються. Цей погром був не першим і не останнім — вони охопили понад 600 міст тодішньої України. У ході цих акцій за 1905–1906 рр. було вбито до 3130 осіб. У київському погромі загинуло від 47 до 100 громадян єврейського походження, серйозно постраждали щонайменше 3000 осіб, а майно було знищено на суму від 10 до 40 млн рублів.

Тадеушу Рейхштейну було 8 років, але він запам'ятав криваві сцени тих днів. Він розумів, що фізично пережив свою духовну смерть.

Після жовтневого погрому батько сімейства Ісідор Рейхштейн вирішив вивести сім'ю з країни, і вони емігрували до Швейцарії. До прийняття такого кардинального рішення призвело прагнення уникнути наступного історичного моменту, яке з неминучістю скопиться за горло кожного єврея і вичерпає до дна всі можливості натурального виживання. Жодних надій, жодних компромісів, жодних ілюзій і жодної декоративності.

Батьки Тадеуша врятували свої життя та життя своїх дітей. Думаю, що в сім'ї не було протиріч між характером світогляду та особистим духовним складом, між завданням життя та його умовами. Еміграційне рішення Рейхштейнів мало й історичне значення. Якби вони залишилися в царській (а потім і в радянській) росії, малоймовірно, щоб їхній молодший син винайшов

процес синтезу аскорбінової кислоти та кортизону, отримавши за свою роботу Нобелівську премію.

Такими були реалії життя Т. Рейхштейна. Однак не можна сказати, що надалі шлях Тадеуша був усіяний тільки трояндами, оскільки метою життя стала освіта. Так, у 1916 р. Т. Рейхштейн почав вивчати хімію в Швейцарській вищій технічній школі Цюріха і 1920 р. отримав диплом. Пропрацювавши рік у промисловості, він вступив до докторантури професора хіміка-органіка, лауреата Нобелівської премії Германа Штаудінгера (Німеччина). У 1922 р. отримав науковий ступінь і під керівництвом Штаудінгера почав дослідження складу ароматичних речовин у смаженій каві. Завдяки проведеним дослідженням було доведено, що аромат кави зумовлюють дуже складні речовини, серед яких похідні фурану, піролу, а також речовини, що містять сірку.

У 1929 р. Т. Рейхштейн став працювати лектором у Швейцарській вищій технічній школі Цюріха, де він читав лекції з органічної та фізіологічної хімії, а в 1931 р., коли його праця над ароматичними речовинами в каві та цикорії закінчилася, став асистентом професора, хіміка-органіка Леопольда Ружички (Австро-Угорщина).

Уже в ті роки Тадеуш Рейхштейн був людиною науки, суворим і точним дослідником, наукові ідеї якого виростали з геніального емпіричного світопроникнення. Він мав виключно різнобічну ерудицію з глибокими знаннями в галузі природничих наук.

У 1934 р. Т. Рейхштейна призначають титульним професором, 1937 р. — доцентом, а в 1938 р. — професором із фармацевтичної хімії і директором Фармацевтичного інституту в Базельському університеті. У 1946 р. він очолив також кафедру органічної хімії і обіймав обидві ці посади до 1950 р. У 1948–1952 рр. керував будівництвом та обладнанням нового Інституту органічної хімії, ставши його директором у 1960 році. Можна з упевненістю сказати, що Т. Рейхштейн виявився морально стійким, завзятим у праці, незалежним у судженнях, вченим із видатною силою узагальнення та з незламною особистою гідністю. А чи могло бути інакше в людини науки та майбутнього лауреата Нобелівської премії? У 1947 р. він отримав почесний докторський ступінь Сорбонни в Парижі, а в 1952-му був обраний іноземним членом Королівського товариства в Лондоні [4].

Далеко не все в цій освітній системі було нове. Окремі елементи її можна знайти й в інших освітніх системах. Тому ми можемо припустити, що Рейхштейн зумів об'єднати багато елементів в одне ціле, зв'язав окремі положення в порівняно струнку систему. У зв'язку з цим ми маємо розуміти, що «історія нічому не вчить, а тільки карає за незнання уроків» (В.О. Ключевський). Ми згадали цей вислів, щоб відтворити неперевершений освітній рівень першовідкривачів та цілісну картину видатного відкриття глюкокортикостероїдів (ГКС), що вплинуло на розвиток клінічної медицини.

Першою перемогою в ГКС-терапії став 1930 рік, коли з'ясувалося, що екстракт адренкортикальної тканини тварин може корегувати недостатність надниркових залоз у людини.

Нині, оглядаючися на минуле, важко навіть зрозуміти послідовність і взаємозв'язок різних відкриттів, які дали змогу окремим вченим та клініцистам дійти спільного розуміння проблеми. І це не просто викладення питань певних розділів біохімії та клініки у звичній формі, це сучасний дидактичний інструментарій, що являє собою систему понять із відкриття ГКС та їх застосування в клініці.

У наукових дослідженнях шанси досягти успіху часто напряму залежать від ступеня їх новизни та усвідомлення їх значущості.

Так, 169 років тому (1855 р.) британський терапевт Т. Addison описав клінічну картину ураження надниркових залоз, звернувши пильну увагу фізіологів на кірковий шар органа. Цей патологічний стан був описаний у публікації під назвою «Конституційні та місцеві наслідки захворювань кори надниркових залоз». Усього через рік (1856 р.) Ch.-E. Brown-Sequard встановив, що після видалення обох надниркових залоз підслідні тварини швидко гинуть «унаслідок явищ прогресуючої слабкості, утруднення дихання та загального паралічу». Введення

тваринам витяжки надниркових залоз спричинювало значне підвищення артеріального тиску, скорочення судин та збільшення тривалості скорочення скелетних м'язів. Перші спроби лікування хвороби Аддісона витяжкою з надниркових залоз тварин відбулися в 1891 р. [5].

Виділення та синтез власне гормонів надниркових залоз відбулися вже у ХХ столітті. Першим у чистому вигляді в 1901 р. було виділено адреналін, проте ГКС були виділені та синтезовані через кілька десятиліть. У 1929 р. американський ревматолог Ph. Hensch спостерігав ремісію ревматоїдного артриту (РА) під час жовтяниці, а в 1930 р. зазначив той самий ефект у жінок з артритом під час вагітності. Ці спостереження дали йому можливість припустити, що під час вагітності та при жовтяниці виробляється протизапальна речовина, що отримала назву «субстанція Х» [6]. Надалі було доведено, що вона накопичується в організмі під час жовтяниці, оскільки уражена печінка не здатна вивести її з організму.

У 1948 р. біохіміком Кендаллом і доктором L. Sarett із жовчі був виділений 17-гідрокси-11-дегідрокортикостерон, названий «субстанція Е». Після її введення хворому на РА спостерігали позитивний ефект. З цього моменту стався відчутний прорив у терапії багатьох захворювань, у тому числі тих, які раніше вважали невиліковними.

Отже, розв'язка наближалася. У 1940 р. стало відомо, що є дві категорії гормонів надниркових залоз: ті, які спричинюють затримку натрію і рідини, і ті, які протидіють шоку і запаленню. Україн важливе значення мала наявність гідроксильної групи (ОН) в 11-му положенні стероїдної структури, що зумовлювало протизапальний ефект кортизону та його похідних [7] (рис. 2).

У 1948 р. кортизоном пролікували першого пацієнта з РА. Незабаром після цього в ревматологічних хворих стали виявляти кортизон, що послугувало стимулом до нативного вироблення кортизону та пептидного адренкортикотропного гормону (АКТГ).

Вводили гідрокортизон і кортизон перорально та внутрішньосуглобово почали в 1950–1951 рр. Але це лише практичний наслідок. Насправді в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону, і він використовувався в медицині раніше, нині він замінений на ефективніші синтетичні ГКС [8].

До 1952 року було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону. Між 1954 і 1958 роками для системної протизапальної терапії використовували 6 синтетичних ГКС. До 1960 року були виявлені всі ефекти хронічного токсичного впливу ГКС, а також складені протоколи відмінних препаратів для мінімізації кортикальної недостатності. Для використання нижчих доз ГКС наприкінці 1950-х років почали паралельно застосовувати нестероїдні протизапальні препарати, першим з яких був фенілбутазон. У 1970-х роках уведення метотрексату та інших антиметаболітів ще більше обмежило дозування та призначення ГКС у разі ревматичних захворювань. До 1952 року було проведено кілька досліджень із виробництва напівсинтетичного кортизону.

Немає жодного сумніву, що під час проведення та аналізу будь-якого дослідження вноситься особистий елемент. І цей так званий суб'єктивізм створює особливий індивідуальний і неповторний почерк ученого. Саме до такої категорії дослідників, які присвятили себе клінічній ідеї, належить лікар Філіп Шоултер Хенч. Будучи завідувачем ревматологічного відділення клініки Мейо (Mayo Clinic) в Рочестері, штат

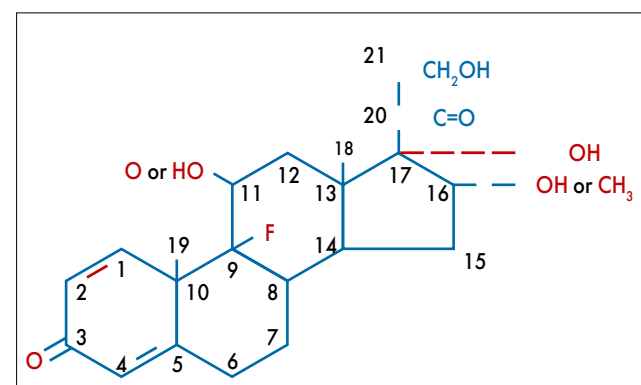


Рис. 2. Хімічна структура ГКС (–ОН в 11-му положенні)

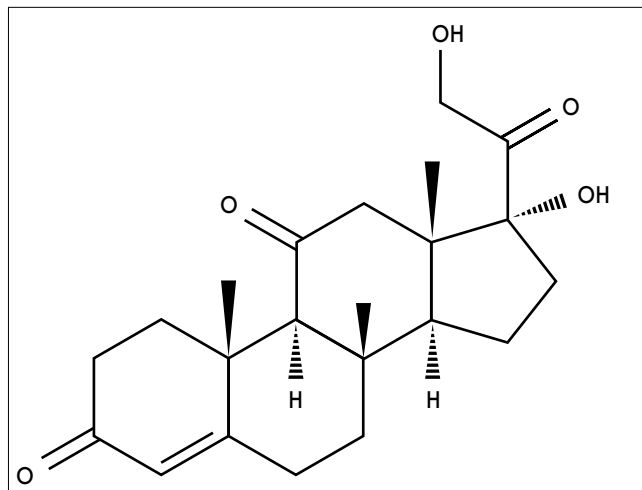


Рис. 3. Хімічна структура кортизона є спільною для всіх холестериноподібних молекул. Вони складаються з 4 сплавлених вуглецевих кілець і, отже, мають дуже жорстку структуру

Міннесота (США), він у 1948 р. вперше ввів пацієнту, який страждав на РА, кортикостероїдну сполуку Е, яка згодом була названа кортизоном. Загалом таких хворих було 14 [9-11].

І це не була порожня «гра розуму» завідувача відділенням, оскільки у своїй практичній діяльності Ф.Ш. Хенч звернув увагу на те, що РА має легший перебіг під час вагітності та жовтяниці, пояснюючи це збільшенням під час вагітності рівнів жіночих статевих гормонів, а в разі жовтяниці – жовчних кислот, тобто монокарбонних гідроксикислот класу стероїдів. Хворий із тяжким РА розповів Ф.Ш. Хенчу, що під час нещодавно перенесеної жовтяниці біль у суглобах зменшився, а обсяг руху в них збільшився. Це клінічне спостереження стало видатним, тому що холестерин, як виявилось, будучи попередником жовчних кислот, необхідний організму для вироблення гормонів, вітаміну D та будівництва клітинних мембран.

Безумовно, випадковістю такі клінічні спостереження не назвеш, тому що ще з 1929 року Ф.Ш. Хенч досліджував роль речовин, що виділяються наднирковими залозами в разі РА. Віддаючи йому належне, треба сказати, що дослідженням структури та властивостей різних біологічно активних сполук (у тому числі серцевих глікозидів, вітамінів та гормонів) займалися й інші вчені. Розглядаючи цей дослідницький напрям у ширшому організаційному аспекті, необхідно знати, що в тій самій клініці Мейо в Рочестері в лабораторії працював професор біохімік Едвард Кендалл, який у 1934 р. синтезував у кристалічному вигляді речовини «А» і «В», які він вважав, і небезпідставно, ГКС і одну з них назвав кортином.

Потім, у 1936 р., Е. Кендалл із колегами виділили з екстракту кори надниркових залоз 22 стероїдних гормони, у тому числі біологічно неактивні біохімічні попередники ГКС і кілька активних форм гормонів кори надниркових залоз, серед яких і кортизон. Усього Е. Кендалл вивчив 30 із 38 етапів біосинтезу кортизону. Тобто клініка Мейо в науково-практичному плані наближала завтрашній день, затверджуючи та зміцнюючи сьогоднішній. Їхня науково-творча думка ніколи не спинялась, а практична пильність не слабшала [12].

У 1937 р. Тадеуш Рейхштейн отримав із надниркових залоз гідрокортизон і в тому самому році синтезував перший ГКС – дезоксикортон, або дезоксикортикостерон, що є другорядним мінералокортикостероїдним гормоном кори надниркових залоз людини. У деяких видів тварин дезоксикортикостерон є основним природним мінералокортикоїдом, але в людини дезоксикортикостерон відносно малоактивний, а основним мінералокортикоїдом є альдостерон. Дезоксикортикостерон, на відміну від альдостерону і ГКС, підвищує силу і витривалість скелетних м'язів. Механізм цієї дії дезоксикортикостерону маловивчений [13].

Як відомо, на початку досліджень Т. Рейхштейн припустився помилки, точніше – двох. По-перше, він вирішив, що надниркові залози секретують лише один гормон; а по-друге, подумав, що цей гормон – нестероїдний. Утім досить швидко група Т. Рейхштейна зрозуміла свою помилку і зробила відповідні висновки. Уже у 1935 р. вони виділили альдостерон (основний мінералокортикостероїдний гормон кори надниркових залоз людини), хімічна формула якого залишалася загадкою до 1952 року. А потім почали «підбирати» речовини за Едуардом Кендаллом.

Незалежно від Кендалла Т. Рейхштейн виділив кортизон і встановив його хімічну будову (1936-1940 рр.) (рис. 3). Кортизон виявився біологічно неактивною сполукою, яка в печінці перетворюється на гідрокортизон і впливає на вуглеводний, ліпідний та білковий обмін. Своєю чергою, в організмі кортизон синтезується з гідрокортизону. У промисловості кортизон одержують зі стероїдів рослинного і тваринного походження.

Кортизон виявляє мінералокортикостероїдну активність, але слабшу, ніж справжні мінералокортикостероїди. В організмі людини він бере участь у регуляції метаболізму – стимулює синтез вуглеводів із білків, пригнічує роботу лімфоїдних органів, підвищує стійкість організму до стресу. Також він сприяє накопиченню глікогену в печінці, підвищує концентрацію глюкози в крові, посилює виведення азоту із сечею. Кортизон є

основним метаболітом кортизолу зі слабкою ГКС-активністю, який також розглядають як «тимчасове» депо для швидкого задоволення потреб організму в кортизолі. Кортизол, своєю чергою, зворотно метаболізується системою 11-гідроксистероїддегідрогеназою (11-HSD), у кортизон, і навпаки [14].

Різниця між кортизолом і кортизоном полягає в функціональних групах, що входять до складу двох молекул (рис. 4). Цікаво, що Рейхштейн міг стати другим в історії дворазовим Нобелівським лауреатом, оскільки в 1933 р. разом із колегами незалежно від сера Уолтера Нормана Хоурса синтезував у лабораторії аскорбінову кислоту. Проте Нобелівську премію 1937 року в галузі хімії отримав лише У.Н. Хоурс, зате процес синтезу, який дає змогу отримати аскорбінову кислоту з D-глюкози комбінованим хімічним та мікробіологічним способом, і досі називається процесом Рейхштейна [15].

За існуючих на той час методів аналізу безпосередньо з'ясувати структуру було неможливо. Тому Едварду К. Кендаллу та його колегам довелося взяти залози з 1,25 млн голів великої рогатої худоби на бійнях. З екстракту вони виділили, зокрема, 8 стероїдів, які спочатку називали «Сполуки А-Н». Потім Кендалл дав своїй «Сполуці Е» назву кортизон. «Сполука F» пізніше була названа кортизолом. Своєю чергою, Тадеуш Рейхштейн зміг з'ясувати хімічну структуру і конфігурацію хіральної сполуки; вона формально може бути отримана зі стероїдного вуглеводню прегнану, що дає нумерацію атомів вуглецю (рис. 5), який містить 3 гідроксильні групи і 2 кетогрупи, одна з яких α , β -ненасичена (кон'югована), енонова структура [16]. Гідроксильні групи класифікують як первинні, вторинні та третинні, що відображається в їхній реакційній здатності.

Отже, у сухому пилу наукових архівів, літературних та електронних джерел, доступних кожному, можна простежити «велику ціну досягнень» у галузі відкриття ГКС.

В історії людства було чимало вчених, які зробили істотний внесок у розвиток низки галузей знань, але лише небагатьом із них вдалося глибоко осмислити результати досліджень своєї епохи та об'єднати їх в єдину наукову картину. Творчість таких вчених двовимірна: вони і дослідники природи, і мислителі. Їх відкриття мають не лише енциклопедичний, а й світоглядний характер.

Небагато вчених-природознавців удостоїлися настільки великої історичної слави. «Потрібні зовсім виняткові обставини, щоб ім'я вченого потрапило з науки в історію людства» (О. Бальзак). Ми й надалі згадуватимемо першовідкривачів ГКС, імена яких надруковані в золотій книзі медицини поряд з іншими блискучими вченими, які є великими борцями за здоров'я людства.

Так, ще в 1930-х роках американські та європейські дослідники незалежно один від одного вивчали активні речовини, секретовані залозами надниркових залоз. Уміст цих речовин у органах укр. низький.

У 1950 р. гормон кортизол отримав назву гідрокортизон, його використовують як ліки. Щодо синтетичних преднізону та преднізолону, то вони вперше були виділені та ідентифіковані в 1950 р. американським мікробіологом Артуром Нобайлом разом із колегами. Перший успішний синтез преднізону здійснив також Артур Нобайл у 1955 р. у лабораторії компанії Schering-Plough [17]. За хімічною структурою преднізон є похідним кортизону та не містить фтору.

У 1952 р. М. Sulzberger і V. Witten вперше повідомили про успішне застосування 2,5% гідрокортизонової мазі для зовнішнього лікування дерматозу [18]. Природний гідрокортизон – історично перший ГКС, застосований у дерматологічній практиці, згодом став стандартом порівняння сили різних ГКС. Однак гідрокортизон недостатньо ефективний, особливо за тяжких дерматозів, унаслідок відносно слабкого зв'язування зі стероїдними рецепторами клітин шкіри та повільного проникнення крізь епідерміс.

Флудрокортизон було синтезовано у 1955 році. Він являє собою синтетичний гормон кори надниркових залоз, фторований похідний гідрокортизону, виявляє високу мінералокортикоїдну активність. Фармакологічна дія – глюкокортикоїдна, мінералокортикоїдна [19].

Триамцинолон – синтетичний препарат із групи ГКС для парентерального, перорального, інгаляційного та місцевого застосування. За хімічною структурою є фторованим похідним гідрокортизону та додатково містить у положенні 16 стероїдного кільця оксигрупу, що забезпечує вищу протизапальну активність

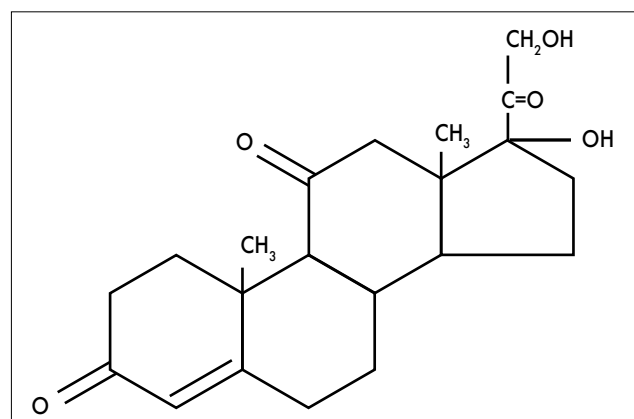


Рис. 4. Хімічна структура кортизолу

та вдвічі нижчу мінералокортикоїдну активність препарату в порівнянні з преднізолоном. Триамцинолон розроблений компанією Astellas та вперше схвалений FDA у 1957 р. [20].

Синтетичний ГКС із тривалим періодом напіврозпаду дексаметазон уперше синтезований у 1957 р. у компанії Merck Філіпом Шоултером Хенчем. Препарат являє собою метильоване похідне фторпреднізолону і є синтетичним аналогом преднізолону, в якому до 9-го атома вуглецю доданий атом фтору, а до 16-го – метильна група [21].

Дослідники виявили потенціал дексаметазону для терапії атрофії надниркових залоз, зниження надмірної ваги, зміни балансу глікогену. Незабаром після створення препарату він був успішно випробуваний під час лікування ревматоїдних захворювань. Препарат був схвалений для медичного застосування в США в 1961 році. Потім був внесений до рекомендацій ВООЗ і у 1960-ті роки став використовуватися в усіх країнах.

Синтетичний ГКС середньої тривалості дії метилпреднізон (метипред, медрол, солу-медрол) був уперше синтезований і виготовлений компанією Upjohn (нині Pfizer) та схвалений FDA у США 2 жовтня 1957 р. [5]. Строк дії патенту відтоді минув, і тепер доступні дженерики. У 2021 р. у Сполучених Штатах він посів 153-тє місце серед найчастіше призначуваних ліків, що становить понад 4 млн рецептів. З 2017 року він піднявся в рейтингу на 4 позиції.

У 2017 р. за відкриття так званого клітинного годинника – молекулярних механізмів, що регулюють циркадні ритми, – Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини удостоєні генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш та Майкл Янг. Використовуючи як модельний організм плодівих мушок дрозофіл (*Drosophila melanogaster*), учені визначили ген, який контролює нормальний щоденний біологічний ритм. Вони показали, що цей ген кодує білок PER, який накопичується у клітині протягом ночі, а потім розщеплюється впродовж дня. Згодом вони ідентифікували додаткові білкові компоненти, що беруть участь у цьому процесі, і показали, що принципи функціонування біологічного годинника однакові в клітинах всіх багатоклітинних організмів, у тому числі людей. Ці механізми відповідають за адаптацію фізіологічних процесів до різних фаз дня, регулюють такі важливі функції, як поведінка, рівні гормонів, сон, температура тіла та обмін речовин [22, 23].

Такою була дійсність. Що можна проти цього заперечити? Із найважчого дослідницького випробування, з яким стикнулися вчені, вони вийшли з честю завдяки титанічній експериментальній роботі, величезній проникливості, широкому історичному світогляду та мужності думки.

Література

- Ходош Е.М., Лісовий В.М., Щербань М.Г., Нартов П.В., Безродна А.І., Асоян І.М. Теорія та практика глюкокортикоїдної терапії. Харків: Право, 2023. 148 с.: іл.
- Енциклопедія Брокгауз / Hrsg.: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus, Wissen Media Verlag
- Речи по погромным делам. Киев, 1908. С. 37-33.
- Winiewicz A., Sulkowska M., Sulkowski S., Tadeus Reichstein, co-winner of the Nobel Prize for Physiology or Medicine: On the occasion of the 110th anniversary of his birth in Poland (англ.). Hormones: international journal of endocrinology and metabolism. Springer Science+Business Media. 2007;6(4):341-343. ISSN1109-3099; 2520-8721. doi:10.14310/HORM.2002.1111031
- Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология в 2 т. Том 2. Пер. с англ. М. – СПб.: Бино – Диалект, 1990. 670 с., ил.
- Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. Ann Rheum Dis. 1949;8:97-104. DOI: 10.1136/ard.8.2.97
- Скачук М.П., Посохова К.А. Основи фармакології з рецептурою: підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. I-551 рівнів акредитації. МОЗ України. 3-тє вид. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 608 с. ISBN978-966-673-257-9 (С. 346-351).
- Мохоорт Т.В. Глюкокортикостероиды в общеврачебной практике: взвешенный подход и особенности длительного ведения пациентов. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. С. 82-93.
- Головач І.Ю. Нобелівський лауреат Філіп Шоултер Хенч. Початок ери глюкокортикоїдів. Український ревматологічний журнал. 22 листопада 2011. С. 61-63.
- Hench Ph.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. The effect of hormone of the adrenal cortex, cortisone (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis and acute rheumatic fever. Trans. Assoc. Am. Physicians. 1949;62:64-80.
- Hench Ph.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever, and certain other conditions. Arch. Intern. Med. 1950;85:545-666.
- Ходош Е.М., Нартов П.В., Яковенко О.К., Асоян І.М., Сирота В.В. Логіка глюкокортикоїдної терапії. Астма та алергія. 2023. №1. С. 63-71.
- Шевчук В.Г., Мороз В.М., Белан С.М., Жегоцький М.Р., Йолтухівський М.В. Фізіологія (вид. 2. Підручник для ВМНЗ ІV р.). Вінниця: Нова Книга. 2015. С. 180-183. ISBN9789663825328.
- Фармацевтична хімія: [арх. 11 березня 2021]: підручник / ред. П.О. Безуглий. Вінниця: Нова Книга, 2008. 560 с. ISBN978-966-382-113-9.
- Wayne Craig G. The 550th Anniversary of the Universität Basel, 1460-2010: Paracelsian Beginnings and Chemistry. Helvetica Chimica Acta – Wiley. 2010;93(9):1661-1697. ISSN0018-019X; 1522-2675 - doi:10.1002/HLCA.201000137
- Хефтман Э.М. Биохимия стероидов. М., 1972; Heftmann E. Biochemistry of plant steroids. Ann. Rev. Plant Physiol. 1963. Vol. 14; Kruskemper H.L. Anabolic steroids. New York, 1968; The sex steroids / Ed. K.W. McKerns. New York, 1971.
- Wainwright M. The secret of success: Arthur Noble's discovery of the steroids prednisone and prednisolone in the 1950s revolutionised the treatment of arthritis. Chemistry in Britain. 1998;34(1):46. OCLC106716069. (англ.)
- Sulzberger M.B., Witten V.H. Effect of topically applied compound F in selected dermatoses. J Invest Dermatol. 1952;19:101-102.
- William Andrew Publishing (22 October 2013). Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, 3rd Edition. Elsevier. pp. 1642-. ISBN978-0-8155-1856-3. Archived from the original on 5 November 2017.
- Феліг Ф., Бакстер Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Эндокринология та метаболізм у 2 томах. Медицина, 1985.
- Papich Mark G. Dexamethasone. Saunders Handbook of Veterinary Drugs: [англ.]. Fourth Ed. 2016. P. 217-219. doi:10.1016/B978-0-323-24485-5.00195-9.
- Cha Arlene Eujung. Nobel in physiology, medicine awarded to three Americans for discovery of "clock genes", Washington Post (2 October 2017).
- Shimba A., Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate Adaptive Immunity. Front Immunol. 2020;11:2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143

FDA схвалило першу вакцину проти грипу, яку можна вводити самостійно вдома

Очікувань черги на щеплення від грипу в кабінеті лікаря можна уникнути: 20 вересня 2024 року Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило назальний спрей FluMist як першу вакцину проти грипу, яку можна вводити самостійно вдома. Це «новий варіант для отримання безпечної та ефективної сезонної вакцини проти грипу, потенційно з більшою зручністю та доступністю для окремих осіб і сімей», – заявив Пітер Маркс, керівник Центру оцінки та дослідження біологічних препаратів FDA.

FluMist від MedImmune була вперше схвалена у 2003 р. для осіб віком від 5 до 49 років як профілактика грипу, а у 2007 р. схвалення було поширено на дітей віком від 2 до 5 років. Цей назальний спрей містить ослаблену форму живого вірусу грипу. Препарат розроблений, щоб почати діяти в типовому місці проникнення інфекції – носі – і стимулювати імунну систему до вироблення системного IgG, IgA слизової оболонки та Т-клітин.

Проте пацієнтам усе ж знадобиться рецепт, щоб отримати FluMist. «Для тих, хто зацікавлений у введенні вакцини самостійно, виробник вакцини планує зробити її доступною через онлайн-аптеку, – повідомили у FDA. – Ті, хто вибере цей варіант, пройдуть скринінг і оцінку відповідності, коли замовлять FluMist». Кожен, кому призначено FluMist, отримає вакцину, а також докладні інструкції щодо введення, зберігання та утилізації препарату. Як і за використання будь-якої вакцини, застосування FluMist супроводжується побічними ефектами. Це може бути лихоманка або підвищення температури до 38 °C у дітей віком від 2 до 6 років, нежить і закладеність носа в осіб віком від 2 до 49 років і біль у горлі в дорослих віком від 18 до 49 років.

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань США, грип залишається серйозною загрозою для здоров'я мільйонів американців. У період із 2010 до 2023 року вірус грипу спричинив 41 млн захворювань, від 100 тис до 710 тис госпіталізацій і майже 51 тис смертей.

Джерело: <https://www.flumisthcp.com>

Новий препарат рослинного походження впливає на стійкі до ліків штами туберкульозу

Дослідження, опубліковане в Microbiology Spectrum, демонструє, що нова напівсинтетична сполука чинить потужну активність проти *Mycobacterium tuberculosis*, у тому числі штамів, стійких до лікарських засобів. Вона є важливою хімічною основою для розроблення нових сильних протитуберкульозних препаратів. Паличка Коха, збудник туберкульозу, є основною причиною смерті, пов'язаної з бактеріальними захворюваннями, в усьому світі. Сучасні схеми лікування за допомогою антибактеріальних препаратів є застарілими, потребують триваліших курсів терапії та сприяють розвитку стійкості до ліків.

Сангвінарин, природна сполука з відомими антимікробними властивостями, видобувається із сангвінарії – трав'янистої квіткової рослини, яка росте в Північній Америці. Сангвінарин застосовують у традиційній та альтернативній медицині для лікування тварин, але токсичність робить його непридатним для використання людьми. Дослідники переробили сангвінарин, щоб отримати більш потужну антибактеріальну сполуку з мешною токсичністю. Під час досліджень *in vitro* і на мишах поліпшена версія сполуки під назвою BPD-9 знищувала штами мікобактерій, стійкі до всіх антибіотиків першої лінії.

Крім того, BPD-9 був ефективним проти латентних та внутрішньоклітинних *M. tuberculosis*, що є двома ключовими особливостями, які обмежують ефективність сучасних протитуберкульозних препаратів. Дослідники також виявили, що BPD-9 був активним лише проти патогенних бактерій того самого роду, що й паличка Коха. «Наші результати демонструють нову хімічну речовину, яка має унікальні властивості в боротьбі з мікобактеріями туберкульозу, які можуть бути додатково використані в клінічній практиці», – зазначив Джим Сан, доцент кафедри мікробіології та імунології в Університеті Британської Колумбії. Наступний крок учених – створення препарату і визначення необхідних доз і подальші експерименти для перевірки ефективності й безпеки.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20241003/Novel-semi-synthetic-compound-shows-promise-against-drug-resistant-tuberculosis.aspx>

Дихальний тест, що демонструє 100% чутливість до інфекцій нижніх дихальних шляхів

Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), до яких належать бронхіт, пневмонія та бронхіоліт, щороку забирають понад 2,5 млн життів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) повідомила, що «у 2021 р. ІНДШ залишалися найбільш смертоносною інфекційною хворобою у світі, окрім COVID-19, посідаючи 5-те місце серед причин смерті». Діагностика ІНДШ часто базується на мікробіологічних методах, таких як посів, які потребують доволі багато часу. Молекулярні методи, наприклад полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), є високочутливими і можуть надавати результати швидше, ніж мікробіологічні аналізи. Однак ці методи потребують наявності патогенних

матеріалів у зразках, що не дає клініцистам можливості відрізнити інфекцію від колонізації.

Аби подолати обмеження, пов'язані зі звичайними діагностичними методами, учені дослідили клінічну доцільність визначення факторів відповіді хазяїна. Протеази, клас ферментів, що розщеплюють пептидний зв'язок між амінокислотами в білках, за наявності інфекцій змінюють свою активність, що робить їх діагностично важливими. Раніше науковці поточного дослідження повідомляли про розробку BreathBiomics, системи відбору проб, здатної збирати біомолекули з видихуваного повітря інтубованих пацієнтів. Було показано, що BreathBiomics ефективно вловлює навіть найменші частинки у зразках повітря.

BreathBiomics успішно сприяла ідентифікації білків, які спричиняють пневмонію, основне джерело ІНДШ у пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії. Дослідники також використали цю вдосконалену систему збору видихуваного повітря для ідентифікації протеолітичних продуктів інфекції, які утворюються внаслідок порушення регуляції активності протеаз як нового класу маркерів реакції людини на інфікування. У поточному дослідженні сконструювали датчик із високою хімічною спорідненістю до еластази нейтрофілів людини.

Десяти- та дев'ятикратне збільшення активності еластази спостерігали в інфікованих пацієнтів через гіперактивацію протеази, порівнюючи з пацієнтами без ІНДШ та здоровими контрольними групами відповідно. Новий підхід також може допомогти клініцистам визначити стадію та тяжкість інфекції, оскільки активність протеази швидко змінюється з прогресуванням запалення. Наразі учені проводять більш масштабні випробування, залучаючи пацієнтів денного стаціонару з різних географічних регіонів. Науковці сподіваються, що їхній винахід допоможе значно розширити діагностичні можливості в пульмонології.

Джерело: <https://academic.oup.com/pnasnexus/article/3/9/pgae350/7758635?login=false>

Учені встановили зв'язок між індексом маси тіла в дитинстві та легеневою функцією в дорослому віці

Високий чи низький індекс маси тіла (ІМТ) у дітей пов'язаний із порушенням функції легень. Виключення становлять випадки, якщо ІМТ нормалізується до того, як особа досягне дорослого віку; це порушення можна компенсувати, повідомляють дослідники з Каролінського інституту у Швеції. Їхні результати, які базуються на даних, зібраних у рамках проєкту BAMSE у Швеції, представлені в The European Respiratory Journal у статті під назвою «Відстежування індексу маси тіла від народження до раннього дорослого віку та розвиток функції легень».

У кожній 10-ї людини порушений розвиток легеневої функції в дитинстві, і вона не може досягти максимального об'єму легень у дорослому віці, що підвищує ризик серйозних проблем зі здоров'ям, особливо серцево-судинних захворювань, патологій дихальної системи і діабету. Одним із факторів ризику, пов'язаних із порушенням розвитку дихальної функції, є патологічні відхилення ваги та зросту. У попередніх дослідженнях вивчали кореляцію між ІМТ і функцією легень і отримали різні результати. Зараз шведські дослідники демонструють, що кореляція справді є, коли ІМТ відхиляється від норми у будь-якому напрямі.

Дослідження ґрунтувалося на проєкті BAMSE (шведська аббревіатура від Діти, Алергія, Середовище, Стокгольм, Епідеміологія), під час якого спостерігали за понад 4 тис дітей від народження до 24 років. Протягом цього часу періодично визначали ІМТ, у середньому 14 разів. У нинішньому дослідженні взяли участь 3200 осіб, функцію легень досліджували за допомогою спірометрії у віці 8 і 16 років і 24 роки, також визначали об'єм азоту у видихуваному повітрі.

Крім цього були взяті зразки сечі – для аналізу речовин, що метаболізуються. У зразках сечі у групі з високим ІМТ виявляли підвищені рівні амінокислоти гістидину. Це підтверджує спостереження інших дослідників, які спостерігали подібне збільшення в пацієнтів з астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень.

«Цікаво, що в групі з початково високим, але нормалізованим до статевого дозрівання ІМТ, функція легень у зрілому віці не була порушена», – зазначає головний дослідник – професор педіатрії у відділі Каролінського інституту Ерік Мелен. Стабільно низький ІМТ також може бути пов'язаний зі зниженою функцією легень, спричиноюю недостатнім ростом організму і легень у тому числі. Ці висновки наголошують, наскільки важливо оптимізувати масу дітей як на ранньому етапі життя, так і в молодшому шкільному та підлітковому віці.

Джерело: <https://publications.ersnet.org/content/erj/early/2024/09/10/1399300300298-2024>





Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)





НИКСАР®

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

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹



1 таблетка НА ДОБУ 10 мг¹

1 таблетка НА ДОБУ 20 мг²



Ніксар® 10 мг

Призначений для застосування дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг (kg).
Біластин
10 таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE MENARINI

від 6 до 11 років¹



Ніксар® Біластин

10 таблеток
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE MENARINI

з 12 років²

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

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (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 Уейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Лейцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 П' Аквіла (AQ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) 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 порівняний 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 із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірними або тяжкими порушеннями 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 П' Аквіла (AQ), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 № 68 РП. № UA/13866/02/01. 1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 68 РП. № UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. 3. <https://bilastina.com/en/bilastine-worldwide/>. Дата входу: 07.07.2023. 4. Ridolo E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1 * для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу! ** для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу! UA_NIX-027-2023_V1_Print. Затверджено 31.10.2023

