



№ 3 (56)
2021 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Академік НАМН України

Дмитро Заболотний

Реалії, напрями і перспективи розвитку вітчизняної оториноларингології

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук, професор
Василь Копча

Правові аспекти вакцинації від COVID-19 в Україні

Читайте на сторінці 12



Доктор медичних наук

Наталія Литвиненко

Нові можливості терапії хіміорезистентного туберкульозу: міжнародний і національний досвід

Читайте на сторінці 23



Кандидат медичних наук

Ірина Сінайко

Стан голосової функції в осіб голосомовних професій і його вплив на якість життя під час пандемії COVID-19

Читайте на сторінці 36



Рекомендації

Резюме основних змін GINA, 2021

Читайте на сторінці 43

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

С1-ІНГІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)

- ↓ С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹
- 8+ С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²
- 1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп
- можливість покращити якість життя³
- лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.
Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), не часто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі (15°C - 25°C). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com



ПРЕМ'ЄРА В 3D

РЕКОМЕНДОВАНО ДЛЯ СІМЕЙНОГО ПЕРЕГЛЯДУ

ДІЄВИЙ

ЦЕФАЛОСПОРИН 3-ГО ПОКОЛІННЯ

ДОРЕЧНИЙ

ПРИ БІЛЬШОСТІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ*

ДОСТУПНИЙ

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ**



3-ДІНІР (cefdinir); 1 капсула містить: цефдінір у перерахунку на суху речовину – 300 мг. Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибактеріальні засоби. Цефалоспорины третього покоління. Цефдінір. Код АТХ J01D D15. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин. **Загальна добова доза** для всіх інфекцій становить **600 мг.** **Дозування 1 раз на добу протягом 10 днів** настільки ж ефективно, як і дозування **2 рази на добу.** **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цефдініру або до будь-якого іншого антибіотика цефалоспоринового ряду. 3-Дінір у формі капсул не призначений для лікування дітей віком до 13 років. **Побічні реакції.** сухість слизової рота, стоматит, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея, відчуття задухи, гостра дихальна недостатність, головний біль, безсоння, сонливість, запаморочення, гранулоцитопенія, нейтропенія, печінкова недостатність, гострий гепатит, порушення функції нирок, токсична нефропатія, висипання, свербіж шкіри, анафілактичні реакції, кон'юнктивіт, гарячка, підвищення АСТ, амілази у крові, псевдопозитивний тест на вміст глюкози в сечі, вагінальний кандидоз, вагініт, схильність до кровотеч, кровотечі та крововиливи, біль у грудях, артеріальна гіпертензія, астенія. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РП UA/17823/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024**

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення в виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 04.11.2021 р.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу 3-ДІНІР.

** Перший зареєстрований в Україні лікарський засіб з діючою речовиною цефдінір, що з'явився для продажу в Україні <http://www.drlez.com.ua/>

3-ДІНІР (cefdinir); 5 мл суспензії містять цефдініру 250 мг; Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальний засіб для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D15. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдініру штамми мікроорганізмів, таких як: негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту, гострий гайморит, фарингіт/тонзиліт, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, гострий бактеріальний середній отит. Для всіх пацієнтів віком від 6 місяців до 12 років разова доза препарату становить 7 мг/кг маси тіла, або 0,14 мл суспензії на 1 кг маси тіла., максимальна добова доза – 600 мг на добу. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з відомою алергією на антибіотики цефалоспоринового ряду. **Побічні реакції.** Діарея, висип, блювання, кандидоз м'яких тканин, біль в епігастральній ділянці, лейкопенія, вагінальний кандидоз, вагініт, атипіві випорожнення, диспепсія, гіперкінезія (підвищена м'язова активність), підвищення рівнів АСТ, макулопапульозний висип, нудота. **Заявник.** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. **Виробник.** Сенс Лабораіоріс Пвт. Лтд. VI/51В, п/с № 2, Кожуванал, Пала, Коттаям – 686 573, Керала, Індія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **РП UA/17849/01/01 від 27.12.2019 до 27.12.2024**

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Питання вибору сучасної антибактеріальної терапії фаринготонзиліту, асоційованого з бета-гемолітичним стрептококом типу А

Бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) – найпоширеніший етіологічний чинник бактеріального фарингіту в дітей і підлітків, що є причиною 35–40% випадків захворювань (Wald E.R. et al., 2021). У дорослих БГСА є причиною 5–15% випадків гострих фарингітів (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2021). Своєчасна і раціональна ерадикація БГСА має важливе значення для запобігання розвитку гнійних ускладнень фарингіту, гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) і зменшення поширення інфекції, а також скорочення тривалості й вираженості симптомів захворювання (Wald E.R. et al., 2021). Тривалий час пеніциліни вважали препаратами вибору для лікування фарингіту, асоційованого з БГСА. Однак останнім часом зростає кількість повідомлень про клінічну неефективність пеніцилінів при лікуванні фаринготонзилітів (Brook I., 2017). У статті наведені можливі причини клінічної неефективності пеніцилінів, а також розповідається про потенційні переваги застосування цефалоспоринов, зокрема цефдініру, при інфекціях, асоційованих із БГСА.

Ключові слова: бета-гемолітичний стрептокок, БГСА, фарингіт, фаринготонзиліт, пеніциліни, цефалоспоринов, цефдінір.

Фаринготонзиліт: актуальність проблеми

Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів належать до найпоширеніших інфекційних захворювань людини. 2017 року загальна захворюваність на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) становила 21 738 випадків на 100 тис осіб, що на 0,2% більше проти даних за 2016 рік. При цьому 73,1% усіх зареєстрованих випадків ГРІ були пов'язані з педіатричною популяцією віком до 17 років (Плоскірева А., 2018). Згідно з даними 2021 року, лише в США на гострий фарингіт на етапі амбулаторної допомоги припадає приблизно 12 млн консультацій, тобто 1–2% від усіх відвідувань щорічно (Anthony W. Chow et al., 2021).

Одним із основних клінічних проявів ГРІ є розвиток запального процесу в тканинах глотки і мигдаликів, що позначається відповідними термінами – гострий фарингіт і тонзиліт відповідно. Спільність етіології та клінічних проявів гострих фарингіту і тонзиліту дала підставу об'єднати ці терміни в один із найчастіше використовуваних сьогодні в медичній спільноті – гострий фаринготонзиліт (ФТ) (Bartlett A., 2015).

Причини ФТ можуть бути як інфекційні (зазвичай вірусні або бактеріальні), так і неінфекційні. Дві найпоширеніші інфекційні – респіраторні віруси і БГСА (Anthony W. Chow et al., 2021).

БГСА, також відомий як *Streptococcus pyogenes*, спричинює бактеріальний фарингіт у дітей і підлітків – від 35–40% випадків захворювань (Wald E.R. et al., 2021). У дорослих БГСА є причиною 5–15% випадків гострих фарингітів (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2021). БГСА найчастіше виявляється в учнів початкових класів, але може виділятися і в дітей молодшого віку, особливо якщо вони контактують зі старшими дітьми. У метааналізі сумарна поширеність БГСА в дітей, які зверталися до амбулаторії або відділення невідкладної допомоги з болем у горлі, становила 37% (95% ДІ 32–43). Поширеність у дітей віком <5 років становила 24% (Wald E.R. et al., 2021).

За даними Е.М. Pichichero (2021), до ускладнень ФТ належать ГРЛ, постстрептококовий реактивний артрит, скарлатина, синдром стрептококового токсичного шоку, гострий гломерулонефрит і дитячий аутоімунний нейропсихіатричний розлад, пов'язаний зі стрептококами групи А. Ерадикація БГСА як основної причини ФТ має важливе значення для запобігання

розвитку гнійних ускладнень фарингіту, ГРЛ і зменшення поширення інфекції, а також для скорочення тривалості та вираженості симптомів захворювання (Wald E.R. et al., 2021). Показанням до антибіотикотерапії (АБТ) при ФТ є наявність лабораторно підтвердженої бактеріальної етіології захворювання. Якщо немає можливості провести лабораторну діагностику, але наявні клінічні ознаки бактеріального процесу, початок емпіричної АБТ також є виправданим (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2021). У пацієнтів із ФТ, асоційованим із БГСА, ранній початок АБТ помітно зменшує тривалість симптомів захворювання (Drutz J.E., 2021).

Причини відсутності відповіді на пеніциліни при лікуванні ФТ

Останнім часом зростає кількість повідомлень про невдачу ерадикацію БГСА на тлі застосування в пацієнтів із ФТ пеніцилінів, незважаючи на їхню ефективність *in vitro*. Дослідження продемонстрували, що застосування рекомендованих доз не забезпечувало ерадикацію БГСА в 35% пацієнтів із гострим фарингітом, які отримували пероральний пеніцилін V, і в 37% пацієнтів, яким пеніцилін був призначений внутрішньовенно. Є декілька можливих пояснень клінічної неефективності пеніцилінів: недотримання рекомендованого 10-денного курсу терапії, хронічне носійство БГСА, повторне зараження від іншої особи чи предмета, толерантність до пеніцилінів, а також погане проникнення пеніциліну в тканини мигдаликів, що дає можливість внутрішньоклітинним БГСА вижити. Також є припущення, що клінічна невдача лікування може бути пов'язана з міжбактеріальною взаємодією БГСА та іншими представниками мікрофлори ротоглотки. Таким механізмом, зокрема, може бути взаємодія між БГСА і бета-лактамазопродукувальними бактеріями (БЛПБ). Іншими механізмами є коагрегація між *Moraxella*

catarrhalis і БГСА, що посилює колонізацію останніми, а також відсутність «конкурентів» – представників корисної мікрофлори ротоглотки, які б запобігали росту патогенів (Brook I., 2017).

Появі вищезгаданих механізмів сприяють повторювані введення пеніцилінів, що призводить до зміни складу мікрофлори ротової порожнини і превалювання БЛПБ, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Fusobacterium* spp., пігментованих *Prevotella* і *Porphyromonas* spp., а також *Bacteroides* spp. (Brook I., 2017).

Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що штами БГСА можуть вижити в епітеліальних клітинах мигдаликів і «інтерналізуватися» в них. Феномен інтерналізації полягає в тому, що БГСА, які по суті є позаклітинними патогенами, можуть проникати всередину епітеліальних клітин слизової оболонки (Белов Б.С., 2015) і таким чином отримувати захист від дії деяких антибіотиків. Ген prtF1/sfbI, асоційований з інтерналізацією, частіше виявляється в пацієнтів із невдалою ерадикацією БГСА, ніж у пацієнтів з успішною ерадикацією інфекції (Brook I., 2017).

У дослідженні А. Podbielski та співавт. (2006) із рецидивним тонзилітом внутрішньоклітинний БГСА було виявлено в 10% учасників, тоді як *Staphylococcus aureus* – у 45% відповідно. Оскільки пеніцилін погано проникає в клітини мигдаликів, внутрішньоклітинне розміщення БГСА, імовірно, підтримує інфекційний процес, незважаючи на АБТ (Brook I., 2017). Ця гіпотеза підтверджується дослідженнями, які ілюструють здатність штамів БГСА вижити впродовж 4–7 днів у культивованих епітеліальних клітинах (Maouni M. et al., 2004). Отже, інтерналізація і внутрішньоклітинне розміщення БГСА є новим поясненням його здатності протистояти АБТ пеніцилінами.

Значення нормальної мікрофлори в запобіганні розвитку ФТ, асоційованого з БГСА

Нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у запобіганні розвитку бактеріальних інфекцій носоглотки. Для цього вона використовує декілька механізмів, які запобігають колонізації та подальшому зараженню потенційними патогенами.

Ідеться про конкуренцію за поживні речовини і утворення антибіотикоподібних субстанцій – так званих бактеріоцинів, які знищують інші патогенні бактерії. Лише в третини пацієнтів із рецидивною інфекцією, спричиною БГСА, були виявлені представники цих «захисних» бактерій.

Водночас у 85% осіб без БГСА-асоційованого ФТ є «захисні» бактерії. До останніх належать гамма- і альфа-гемолітичні стрептококи, а також *Peptostreptococcus* spp. і *Prevotella* spp. Нормальна мікрофлора ротоглотки відіграє гомеостатичну роль, яка полягає в колонізації фаринготонзиллярної ділянки й запобіганні колонізації та подальшому інфікуванню БГСА (Brook I., 2017).

Збереження «захисних» мікроорганізмів має важливе значення в профілактиці розвитку патогенних бактерій. Оскільки введення антимікробних засобів може вплинути на склад назофарингеальної флори, зокрема зменшення кількості «захисних» бактерій, раціональне застосування антибіотиків необхідне для збереження її нормального складу. «Захисні» бактерії зазвичай чутливі до пеніцилінів і відносно стійкі до цефалоспоринов II і III поколінь (Brook I., 2017).

Місце цефалоспоринов нового покоління з широким спектром дії, зокрема цефдініру

У дослідженні І. Brook і А. Gober (2009) порівнювали вплив амоксициліну-клавуланату і цефдініру на мікрофлору носоглотки в дітей із гострим середнім отитом (ГСО). І хоча обидва протимікробні препарати є ефективними проти потенційних збудників ГСО (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*), вони мають різну активність проти представників нормальної мікрофлори носоглотки.

Продовження на стор. 4.

Таблиця 1. Активність *in vitro* пероральних цефалоспоринов II-III поколінь (Березняков І.Г., 2020)

Цефалоспорин	<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Цефдінір	0,015/0,03	0,06/0,12	0,25/0,5	0,12/0,5	0,06/0,25
Цефіксим	0,06/0,25	0,25/1	16/>32	0,015/0,12	0,03/0,5
Цефподоксим	0,06/0,12	0,015/0,06	2/4	0,015/0,12	1/2
Цефуросим	0,12/0,12	0,12/0,25	1/2	1/2	0,5/2

Примітки: PSSP – чутливі до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*; MSSA – чутливі до метициліну *Staphylococcus aureus*; через косу риску наведені величини максимального споживання кисню для інгібування росту 50 і 90% штамів [мкг/мл].

Питання вибору сучасної антибактеріальної терапії фаринготонзиліту, асоційованого з бета-гемолітичним стрептококом типу А

Продовження. Початок на стор. 3.

Зниження кількості «захисних» аеробів і анаеробів більшою мірою зазначали в дітей, які приймали амоксицилін-клавуланат, ніж у дітей, яким був призначений цефдинір. Відмінності між двома групами, що зберігалися щонайменше впродовж 2 міс, корелювали зі швидшим відновленням росту потенційних бактеріальних збудників, що відбувалося на тлі терапії амоксициліном-клавуланатом.

Наведене дослідження ілюструє потенційний сприятливий ефект використання протимікробного засобу широкого спектра дії, зокрема цефдиніру.

Цефдинір – пероральний цефалоспорин III покоління (до останньої групи також належать такі цефалоспорины, як цефподоксиму проксетил, цефіксим, цефдиторен півоксил і цефтибутен). Цефдинір активний щодо таких грам-позитивних бактерій: *Staphylococcus aureus* (у тому числі штами, що продукують бета-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (лише пеніциліночутливі штами) і БГСА (*Streptococcus pyogenes*). Спектр дії цефдиніру охоплює також *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують бета-лактамази) і *Moraxella catarrhalis*. Порівняння активності *in vitro* різних представників цефалоспоринов II-III поколінь наведено в таблиці 1 (Березняков І.Г., 2020).

Як видно з таблиці, цефдинір можна порівняти з цефподоксимом за активністю щодо пневмококів, але цефдинір ефективніший щодо БГСА. Мікробіологічна активність цефдиніру перевершує таку цефуроксиму аксетилу щодо *Staphylococcus aureus* (чутливих до метициліну), БГСА, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* і зіставна щодо пневмококів (чутливих до пеніциліну) (Березняков І.Г., 2020).

Ключова відмінність між цефалоспоринами перших трьох поколінь полягає в тому, що кожне нове покоління перевершує попереднє за спектром і активністю щодо грамнегативних бактерій, проте іноді – ціною зниження активності щодо грам-позитивних мікроорганізмів. Як свідчать наведені дані, цефдинір активніший за свого «попередника» – цефуроксиму аксетилу – проти не лише грамнегативних збудників інфекцій (гемофільних паличок і мораксел), але й грам-позитивних бактерій (золотистих стафілококів, чутливих до метициліну, і БГСА) (Березняков І.Г., 2020).

Основні фармакокінетичні показники пероральних цефалоспоринов II-III поколінь наведені в таблиці 2 (Березняков І.Г., 2020).

Цефдинір – пероральний антибіотик. Очевидними перевагами перорального застосування антибактеріальних препаратів є зручність, простота й відсутність ризиків, пов'язаних із парентеральним введенням лікарських засобів, що збільшує комплаєнс і найбільше відповідає вимогам сьогодення. Цефдинір, запатентований 1979 року і схвалений до клінічного застосування в 1991 р., уже понад 30 років успішно застосовують для лікування легких і помірнотяжких інфекцій, спричинених БГСА, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae/parainfluenzae* (у тому числі зі штамами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилінчутливі штами) та *Moraxella catarrhalis* (у тому числі зі штамами, що продукують β-лактамази). Потрапивши в системний кровообіг дорослих або дітей, він на 60-73% зв'язується з білками плазми, при цьому це зв'язування не залежить від концентрації. Розподіл відбувається по різних ділянках – у тому числі легенях, рідині середнього вуха, синусах, шкірі й мигдаликах. Цефдинір не зазнає суттєвого метаболізму, його активність переважно зумовлена початковою формою препарату. Виведення відбувається головним чином через нирковий екскреції із середнім періодом напіввиведення приблизно 1,5-1,7 години.

Окремої уваги заслуговує питання безпеки й ефективності застосування в педіатричній практиці цефалоспоринов, зокрема цефдиніру. Дослідження Adriano Arguedas та співавт. (2006) було присвячене вивченню ефективності й безпеки застосування високих доз цефдиніру в дітей, хворих на ГСО, із високим ризиком розвитку стійкої або рецидивної інфекції. У дослідженні діти віком від 6 міс до 4 років отримували пероральну суспензію цефдиніру в дозі 25 мг/кг 1 раз на добу впродовж 10 днів. Стан дітей оцінювали перед початком лікування (1-й день), під час лікування (4-6-й день), наприкінці терапії (12-14-й день) і на 25-28-й день. Усім дітям на початку лікування був проведений тимпаноцентез. У дітей із позитивними результатами культурологічного дослідження тимпаноцентез повторювали через 3-5 днів (на 4-6-й день), якщо не було задокументовано відсутності випоту в середньому вусі. Згідно з результатами дослідження ерадикація *Streptococcus pneumoniae*, підтверджена результатами повторного тимпаноцентезу на 4-6-й день, була досягнута в 74%

Тип інфекції	Схема лікування
ГСО	7 мг/кг 1 раз на 12 год упродовж 5-10 діб або 14 мг/кг 1 р./добу впродовж 10 діб
Гострий бактеріальний синусит	7 мг/кг 1 раз на 12 год упродовж 10 діб або 14 мг/кг 1 р./добу впродовж 10 діб
Фарингіт/Тонзиліт	7 мг/кг 1 раз на 12 год упродовж 5-10 діб або 14 мг/кг 1 р./добу впродовж 10 діб
Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин	7 мг/кг 1 раз на 12 год упродовж 10 діб

(170 із 230) дітей. Ліквідацію чутливого до пеніциліну, помірночутливого і стійкого *Streptococcus pneumoniae* спостерігали в 91% (50 із 55), 67% (18 із 27) і 43% (10 із 23) дітей відповідно (p<0,001); ерадикація *Haemophilus influenzae* – у 72% (90 із 125). Загальну клінічну відповідь на 12-14-й день зазначали у 83% дітей (76 і 82% у дітей зі *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* відповідно). Стійку клінічну відповідь на 25-28-й день спостерігали у 85%. Автори дослідження дійшли висновку, що велика доза цефдиніру забезпечила загальну успішну клінічну відповідь на кінець лікування у 83% дітей і була ефективною проти пеніцилінчутливого *Streptococcus pneumoniae*.

На сьогодні цефдинір у формі суспензії успішно застосовують у педіатричній практиці в дітей віком від 6 місяців.

3-Дінір: якісний і доступний препарат цефдиніру від корпорації «Артеріум»

На фармацевтичному ринку України цефдинір представлений у вигляді препарату 3-Дінір від корпорації «Артеріум» (Україна). Препарат доступний у формі капсул, які містять 300 мг цефдиніру, і призначений для застосування в дітей віком від 13 років і дорослих, і порошок для оральної суспензії 250 мг/5 мл (1 флакон із порошком для приготування 60 мл суспензії). Форма суспензії призначена для застосування в дітей віком від 6 міс до 12 років. Ключова особливість суспензії 3-Дінір – її привабливі органолептичні властивості. У 6 рандомізованих сліпих перехресних дослідженнях ці властивості порівнювали з амоксициліном/клавуланатом, цефпрозілом і азитроміцином. Виявлялося, що діти сприймали смак і запах цефдиніру краще за інші антибіотики. Відомо, що кращий смак антибіотиків корелює з вищим комплаєнсом.

Показаннями до застосування препарату 3-Дінір є інфекції легкого і середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими до цефдиніру штамами мікроорганізмів, зокрема:

- **Негоспітальна пневмонія**, зумовлена *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилінчутливі штами) і *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу).
- **Загострення хронічного бронхіту**, зумовлене *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилінчутливі штами) і *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази).
- **Гострий гайморит**, зумовлений *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилінчутливі штами) і *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази).
- **Фарингіт/тонзиліт**, спричинений БГСА (*Streptococcus pyogenes*).
- **Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин**, зумовлені *Staphylococcus aureus* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази) і *Streptococcus pyogenes*.
- **Гострий бактеріальний середній отит**, спричинений *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази), *Streptococcus pneumoniae* (пеніцилінчутливі штами) і *Moraxella catarrhalis* (у тому числі штами, що продукують β-лактамази).

Загальна добова доза для всіх інфекцій при застосуванні у дорослих та підлітків становить 600 мг. Препарат можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

У педіатричній практиці «3-Дінір» застосовують у вигляді суспензії, рекомендовані дози і тривалість лікування наведені в таблиці 3.

3-Дінір – високоякісний препарат цефдиніру, що має оптимальну форму випуску й доступну ціну. Широкий спектр антибактеріальної активності, високі смакові властивості педіатричної лікарської форми, зручність застосування (1 або 2 рази на добу незалежно від прийому їжі), сприятливий профіль безпеки та економічна доступність є ключовими перевагами антибактеріального препарату, віднедавня представленого на фармацевтичному ринку України.

Підготувала **Анастасія Козловська**



Таблиця 2. Фармакокінетика пероральних цефалоспоринов II-III поколінь (Березняков І.Г., 2020)

	Цефдинір	Цефіксим	Цефподоксиму проксетил	Цефуроксиму аксетил
Доза в дорослих	300 мг 2 р./добу; 600 мг 1 р./добу	200 мг 2 р./добу 400 мг 1 р./добу	200 мг 2 р./добу	250-500 мг 2 р./добу
Пікова концентрація в плазмі, мкг/мл	2,9	2,8 (200 мг)	2,2	4,6 (250 мг)
Період напіввиведення, год	1,5-1,7	3-4	2,2-2,7	1,2
Зв'язування з білками плазми, %	60-73	65-70	18-40	33-50
Шлях виведення	Нирки (18%)	Нирки (50%), печінка (5%)	Нирки (29-33%)	Нирки (66-100%)
Біодоступність	25%	40-50%	50-80%, залежить від часу прийому їжі	52-68%, залежить від часу прийому їжі

М.М. Селюк, к. мед. н., професор кафедри терапії Української військово-медичної академії,
Т.В. Красненкова, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Тяжкий бронхіт в амбулаторних умовах

Клінічний випадок

Кожен лікар знає, що під час пандемії COVID-19 можливості для госпіталізації інших пацієнтів украї обмежені. У статті описано алгоритм ведення важкого бронхіту в амбулаторних умовах, який дає можливість запобігти госпіталізації пацієнтів.

Ключові слова: кашель, бронхіт, ердостейн, ермуцин, антибіотик.

Кашель – одна з найчастіших причин звернення до сімейного лікаря. Зазвичай на етапі звернення за медичною допомогою в пацієнта вже є досвід невдалого лікування як симптомом, так і його причини. Клінічний випадок із власної практики продемонструє типову ситуацію на прийомі сімейного лікаря і допоможе розібратися, як саме ми можемо допомогти таким пацієнтам.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 37 років, звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,5 °С, кашель із в'язкою мокротою жовто-зеленого кольору, яку важко відкашляти, головний біль, слабкість і поганий сон.

Анамнез життя. Пацієнтка народилася і живе в Києві. Має вищу освіту, стаж роботи – 20 років. Виховує доньку 12 років. Не палить. Алергічних реакцій не зазначала. Непереносимості харчових продуктів і медикаментів раніше не було. Туберкульоз і ВІЛ-інфекцію заперечує.

Анамнез захворювання. Захворіла за 10 днів до візиту в лікарню, коли температура тіла підвищилася до 38,3 °С, виник головний біль, біль у м'язах і першіння в горлі. Через 3 доби температура тіла знизилася до 37,1 °С, проте через 2 доби знову підвищилася до 38,8 °С. Після цього з'явився сухий кашель, і через два дні почала відходити густа жовто-зелена мокрота. Пацієнтка звернулася в аптеку за порадою. Фармацевт порекомендував приймати амоксицилін/клавуланат у дозі 1000 мг двічі на добу та ацетилцистеїну у дозі 200 мг тричі на добу. Пацієнтка ліки приймала одночасно (без перерви між прийомом препаратів). Через дві доби стан не покращився, і виник головний біль.

Отже, у рамках наведеного клінічного випадку ми маємо відповіді на такі питання:

1. Чи правильно були порекомендовані антибіотики (АБ) без додаткового обстеження?
2. Чи впливає одночасний прийом АБ і ацетилцистеїну на ефективність антибактеріальної терапії?
3. Чи можемо ми вплинути на ефективність лікування за допомогою певного муколітичного препарату?
4. Чи всі сучасні муколітики зіставні за своєю ефективністю?

Обговорення раціональності призначеного лікування

Відповідно до інструкції до ацетилцистеїну тіолова група муколітика може взаємодіяти з АБ, що призводить до зниження активності обох препаратів. Через це інтервал між прийомом ацетилцистеїну та АБ має становити не менш ніж 2 год (<https://compendium.com.ua>).

Оскільки збудником респіраторних інфекцій найчастіше є вірус, рутинно призначати АБ не рекомендується. Протівірусні препарати цій пацієнтці також недоцільно призначати, адже вони є найбільш ефективними протягом перших трьох днів захворювання.

Частою лікарською помилкою є призначення АБ для усунення гнійної або слизово-гнійної мокроти.

На сьогодні доведено, що наявність гнійної мокроти не є маркером бактеріальної інфекції (Boldy D.A.R., 1990).

Такі характеристики мокроти притаманні не тільки бактеріальним, а й вірусним інфекціям (Worral G., 2008). Приблизно 50% пацієнтів із гострим бронхітом (ГБ) повідомляють

про виділення гнійної мокроти, що зазвичай вказує на наявність злушеного трахеобронхіального епітелію і клітин запалення, а зміна кольору спричинена пероксидазою, яку виділяють лейкоцити (Guideline for the management of acute bronchitis, 2008).

Важливо! Призначення АБ на початку лікування респіраторної інфекції та без додаткових досліджень є помилкою. Встановлено, що АБ в разі розвитку ГБ застосовують набагато ширше, ніж це необхідно – майже в 50-79% пацієнтів із цим захворюванням (Braman S.S., 2006). Курцям АБ призначають більш як у 90% випадків загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), хоча докази ефективності АБ у таких випадках відсутні (Tan T., 2008).

Отже, через 2 доби після початку лікування жінка звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,5 °С, кашель із в'язкою мокротою жовто-зеленого кольору, яку важко відкашляти, головний біль, слабкість і поганий сон.

Результати огляду. Шкірні покриви блідо-рожеві, лімфаденопатії не виявлено. Язик не обкладений. Незначне почервоніння глотки. Частота дихальних рухів – 18 за хвилину (задишка відсутня). Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 86 уд./хв. Тони серця нормальні за звучності, ритм правильний, шумів немає, артеріальний тиск 135/85 мм рт. ст.

Перкуторно в легенях – ясний легеневий звук. Під час аускультатії легень вислуховуються вологі середньопухирчасті хрипи. Характер хрипів змінюється після кашлю.

Перкусія та аускультатія легень дають відповідь на декілька найважливіших питань: чи є бронхообструкція (сухі хрипи під час звичайного чи форсованого видиху) або ознаки пневмонії (притуплення перкуторного звуку, ослаблення дихання, вологі хрипи, крепітація).

Результати додаткових методів досліджень

Загальний аналіз крові: виражений лейкоцитоз – $11,5 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 20 мм/год, рівні С-реактивного білка (СРБ) – 100 мг/л і прокальцитоніну – 0,15 нг/мл (норма <0,05 нг/мл) – свідчать про приєднання бактеріального чинника.

Результат ПЛР на COVID-19 – негативний. Визначення рівнів IgM і IgA до SARS-CoV-2 методом ІФА – негативний результат. Рентгенографія органів грудної клітки (у двох проекціях) – деформація коренів легень, потовщення стінок бронхів.

Встановлено діагноз. Гострий бактеріальний бронхіт.

Призначено лікування:

1. Амоксицилін/клавуланат у дозі 1000 мг двічі на добу (висока чутливість до основних респіраторних збудників).
2. Ердостейн (Ермуцин) – 1 капсула (300 мг) двічі на добу впродовж 10 днів.

На відміну від ацетилцистеїну та його комбінацій (наприклад, із амброксолом) ердостейн можна приймати разом з АБ.

Коментар

Віруси, пошкоджуючи війчастий епітелій, погіршують механізм очищення бронхів, що сприяє приєднанню бактеріального збудника. Будь-який бронхіт супроводжується порушенням властивостей і транспорту бронхіального слизу, тому призначення

мукорегуляторних засобів виправдане як при хронічному, так і при гострому бронхіті. Ось чому основними засобами лікування ГБ залишаються мукоактивні препарати.

У терапії будь-якого захворювання ключовим завданням є прискорення одужання пацієнта і запобігання його госпіталізації. Тому в лікуванні ГБ важливими є такі властивості мукоактивного препарату, як швидка дія, покращення мукоциліарного кліренсу і протизапальні властивості.

Таким препаратом є ердостейн (Ермуцин). На особливу увагу заслуговує його додатковий протизапальний ефект унаслідок блокування медіаторів запалення (інтерлейкіну (ІЛ)-8 і ІЛ-6) на рівні слизових оболонок. У низці досліджень доведено, що завдяки поєднанню протизапальної дії ердостейну та вираженої муколітичної дії Ермуцину (на відміну від ацетилцистеїну) зменшує ризик госпіталізації пацієнтів із тяжким бронхітом (РКД, n=1748).

Пацієнтка К. прийшла на повторний візит через 10 днів. Стан хворої суттєво покращився. Через 18 год після попереднього огляду температура тіла знизилася до 37,2 °С, а через дві доби – повністю нормалізувалась. Під час аускультатії легень хрипи не визначались. Показники аналізу крові відповідали нормі. Антибактеріальна терапія була відмінена через 7 днів. Кашель виникав дуже рідко, а мокрота почала легко



М.М. Селюк

відкашлюватися. І що найважливіше – пацієнтка не потребувала госпіталізації. Це дуже важливо зараз – в умовах пандемії COVID-19, коли можливості для госпіталізації пацієнтів суттєво обмежені.

Таким чином, завдяки призначенню Ермуцину вдалося швидко досягти потрібного терапевтичного ефекту й запобігти госпіталізації пацієнтки. Хороші результати були отримані вже на третю добу лікування. Цього було досягнуто завдяки поєднанню протизапальної і вираженої муколітичної дії Ермуцину. Цей оригінальний препарат ердостейну від італійської компанії Edmond Pharma представлений на ринку більш як 40 країн і завоював довіру багатьох лікарів і пацієнтів.

Отже, знову запитуюмо – чи є в нас можливість суттєво вплинути на ефективність лікування, обираючи певний муколітичний препарат? На прикладі наведеного клінічного випадку можемо з впевненістю відповісти: так, якщо це сучасний муколітичний препарат Ермуцин. Додатковий протизапальний ефект, який значуще знижує тяжкість перебігу і зменшує число госпіталізацій, доведено тільки для Ермуцину.

Підготував **Валерій Палько**

ЕРМУЦИН®

ердостейн Оригінальний ердостейн, Edmond Pharma, Italia (Recipharm Group)

МУКОЛІТИК НОВОГО ПОКОЛІННЯ З ПРОТИЗАПАЛЬНИМ ПЛЮС ЕФЕКТОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАШЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ^{1,2,3}

ВИРАЖЕНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ^{1,2,3}

- ➔ **Лікування гострих станів:**
1 капсула 2 рази на добу 7-10 днів^{1,2,6}
- ➔ **Реабілітація після COVID-19:**
1 капсула 2 рази на добу 1 місяць⁶
- ➔ **Базисна терапія ХОЗЛ:**
1 капсула 2 рази на добу 3-12 місяців^{5,6}



04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua

Коротка характеристика лікарського засобу Ермуцин.
Ріс/№ ЦІА/4088/01/01. Назва МОЗ № 2319, від 21.11.2019.
Склад: діючі речовини: ердостейн. 1 капсула містить ердостейну 300 мг. **Показання:** Для зменшення в'язкості та полегшення відкашлювання бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як броніт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхокаталічна хвороба. **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з додаткових речовин, перенесений або до речовин, що містять янтарні 5Н-групи. Слід уникати застосування цього препарату в таких випадках: при розладі з боку шлунка (наприклад при збільшенні рівня печінки, феритину або трансаміназ у сироватці крові тощо) при нирковій недостатності (кріатинін в крові > 25 мг/л), при гострому синуситі при наявності порожни в актинній фазі. **Важливо!** Іншими лікарськими засобами не слід приймати одночасно. Не спостерігається жодних небезпечних взаємодій з іншими лікарськими засобами, які часто застосовуються при інфекційних дихальних шляхах та ХОЗЛ, такими як теопілін, бронхолітичні сполуки, еритромицин, амоксицилін або сульфаметоксозол. Ердостейн потенційно діє дозозалежно до деяких антибіотиків (наприклад амоксициліну, кларитроміцину), які можуть застосовуватися з терапевтичною метою, а також може застосовуватися разом із бронходилататорами (теопіліном або бета-2-адреноміметиками, лікарськими засобами від кашлю та ін.). Були доведені синергетичні ефекти ердостейну при одночасному застосуванні з будесонідом та салбутамолом. **Спосіб застосування і дозування:** Препарат Ермуцин призначений для застосування дорослим по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день. Лікування може тривати до 10 днів. **Побічні реакції:** З боку нервової системи: думне рідко – головний біль. З боку респіраторної системи, органів зору: кінтати та середостійня: думне рідко – задишка. З боку шлунково-кишкового тракту: думне рідко – слабка розлад (діарея або диспепсія), нудота, блювотка, диарея, відчуття печення та болю в шлунку. З боку шкіри та підшкірної клітковини: думне рідко – кропив'янка, почервоніння, екзема. З боку імунної системи: рідко – набряк Квінке. Застосування: рідко – неумовлена гіперергія.
Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

1. Островський М.М. Запалення, як причина кашлю. Нові можливості сучасних муколітиків. Медична газета «Здоров'я України» 21 сторіччя № 9 (478), травень 2020 р.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ермуцин. Затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2319, від 21.11.2019, р/с ЦІА/14088/01/01.
3. Sogo R. Erdostein: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. Trends Med 2012; 12(3):133-142.
4. Rodiani Palko et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdostein, carbocysteine, and N-acetylcysteine. Respir Res. 2019 May 27;20(1):104.
5. Dal Negro RM. Effect of erdostein on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. European Respiratory Journal, Oct 2017.
6. Островський М.М. Роль інновативних муколітиків в сучасній пульмонології. Он-лайн конференція актуальні питання лікування хворих на ХОЗЛ 13.04.2021. <https://pdmconference.org/>

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЕРДОСТЕЙН, ВИРОБНИЦТВА КОМПАНІЇ EDMOND PHARMA, ІТАЛІЯ (RECIPHARM GROUP)

Є ПЛЮС!

ЛАЗОЛВАН® РОЗЧИН ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ

та перорального застосування можна використовувати у сучасних інгаляційних приладах*¹



Потрійна дія проти кашлю:



підвищує частку серозного бронхіального секрету, що сприяє **відновленню транспортної функції дихальних шляхів**



покрощує мукоциліарний кліренс, завдяки чому **полегшує відхаркування**



посилює секрецію сурфактанта, що **допомагає захистити легені**



Дозволений дітям до 2 років за призначенням лікаря¹



Починає діяти вже **через 30 хвилин** після перорального прийому¹

* за винятком парових інгаляторів 1. Інструкція для медичного застосування препарату ЛАЗОЛВАН®, розчин для інгаляцій та перорального застосування, 15 мг/2 мл. РП UA/3430/06/01. Наказ МОЗ України № 629 від 21.03.2019. Інформація для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жильяньська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2101119-1.0 - 09/2021.

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Питання вибору сучасної антибактеріальної терапії фаринготонзиліту, асоційованого з бета-гемолітичним стрептококом типу А	
Бета-гемолітичний стрептокок групи А – найпоширеніший етіологічний чинник бактеріального фарингіту в дітей і підлітків, що є причиною 35-40% випадків захворювань. Своєчасна і раціональна його ерадикація має важливе значення для запобігання розвитку гнійних ускладнень фарингіту, гострої ревматичної лихоманки і зменшення поширення інфекції, а також скорочення тривалості й вираженості симптомів захворювання.	3-4
Тяжкий бронхіт в амбулаторних умовах	
Кожен лікар знає, що під час пандемії COVID-19 можливості для госпіталізації інших пацієнтів украї обмежені. У статті описано алгоритм ведення тяжкого бронхіту в амбулаторних умовах, який дає можливість запобігти госпіталізації пацієнтів. М.М. Селюк, Т.В. Красненкова	5
Небулайзерна терапія пацієнтів із загостренням бронхіальної астми і хронічним обструктивним захворюванням легень	
У вересні поточного року відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя без алергії. International». Однією з обговорюваних тем форуму стала терапія загострень бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень, частота яких залишається дуже високою в Європі та, зокрема, в Україні. С.В. Зайков	15
Амброксол запобігає проникненню SARS-CoV-2 в клітини епітелію дихальних шляхів: результати дослідження	
Надзвичайна ситуація, з якою стикнулося людство під час пандемії COVID-19, потребує швидкого пошуку препаратів для лікування і профілактики цієї інфекції. Однак розробка новітніх лікарських засобів – це процес, який може тривати понад 5 років. Саме тому ВООЗ запропонувала стратегію пошуку серед уже відомих і безпечних лікарських засобів тих, які можуть бути ефективними проти збудника COVID-19 – SARS-CoV-2. А. Carpinheiro, B. Gripp, M. Hoffmann, S. Pohlmann та ін.	16-18
Нові можливості терапії хіміорезистентного туберкульозу: міжнародний і національний досвід	
На науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний і національний досвід» було розглянуто безліч важливих питань, зокрема рекомендації ВООЗ щодо застосування нових методів діагностики й лікування ТБ, результати досліджень впровадження і особливостей протоколів лікування в пацієнтів із різним профілем резистентності мікобактерій туберкульозу, а також український досвід реорганізації протитуберкульозної служби, можливості пацієнтоорієнтованого підходу до лікування і соціального супроводу хворих. Н.А. Литвиненко, Н.В. Гранкіна, О.І. Білогорцева	23-24
Вплив муколітичних препаратів на частоту загострення хронічного обструктивного захворювання легень	
Проведено порівняння лікування шляхом здійснення систематичного огляду й синтезу наявних клінічних даних за допомогою первинного попарного метааналізу для оцінки загального впливу муколітичних засобів на загострення ХОЗЛ, а потім – мережевого метааналізу для порівняння різних муколітичних препаратів.	25
Перегляд застосування цефуроксиму при лікуванні COVID-19: систематичний огляд симулятивних досліджень	
Науковці в усьому світі шукають засоби, ефективні проти SARS-CoV-2, збудника COVID-19. Широко прийнятим способом швидкого визначення можливих терапевтичних опцій є перегляд застосування і перепрофілювання вже відомих ліків. Одним із таких препаратів є цефуроксим. Метою даної роботи є визначення й узагальнення доказів щодо можливої молекулярної основи активності цефуроксиму проти SARS-CoV-2, отриманих у процесі симулятивних досліджень.	33
Стан голосової функції в осіб голосомовних професій і його вплив на якість життя під час пандемії COVID-19	
У світову історію березень 2020 року увійшов як початок пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Обставини економічного, психологічного, організаційного стану і способу життя суспільства призвели до розширення контингенту осіб голосомовних професій, змушених працювати онлайн. Але тривале перебування в мережі зумовило значуще психоемоційне і голосове навантаження, що збільшило частоту звернень таких пацієнтів із приводу порушень голосової функції і психоемоційного стану. І.О. Сінайко, В.І. Троян, В.М. Кришталь	36-37
Правові аспекти вакцинації від COVID-19 в Україні	
Вакцинація має здійснюватися з використанням вакцин із доведеною ефективністю і цілком відповідати чинним законодавчим і нормативним юридичним документам країни, з урахуванням реальної епідемічної обстановки, доведеної доцільності й безпеки. Кампанію вакцинації населення необхідно здійснювати тільки відповідно до норм і правил, базою яких є понад півторастолітній науковий і практичний досвід розробки і застосування вакцин. А.М. Бондаренко, В.С. Копча, Л.А. Бондаренко	12-14
Вакцини проти COVID-19 в Україні	
Україна розпочала п'ятий етап вакцинації. Стаття містить перелік і основні характеристики вакцин проти COVID-19, що є доступними в Україні, а також розвінчує найпоширеніші міфи щодо вакцинації.	41-42

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

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»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-11

Відділ маркетингу (044) 364-40-17

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку: листопад 2021

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»

Вул. Петра Сагайдачного, 11, м. Київ, 04070.

Замовлення № 160112021

Загальний наклад 15 000 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.



60 РОКІВ
ДОВІРИ¹

Солу
Медрол

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг



40 мг, 125 мг, 500 мг, 1 000 мг



Глюкокортикоїд вибору при патології легень²

Література:

1. FDA Approved products Доступно за посиланнями: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011153>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011757> станом на 22.07.21.
2. Li H., He G., Chu H. at all. A stepwise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology*.2003; 8:199-204.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон), порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/вабо в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інtrateкальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопітуїтаризм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стриї шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопигментація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор СYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокувальників. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінергічних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди.. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенового введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 2128 від 01.10.2021 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Фармакокінетика і безпека застосування біластину в дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою

Наданий аналіз результатів фармакокінетики і даних щодо безпеки застосування педіатричної дози біластину 10 мг у дітей віком 6-11 років. 26-27

Елімінаційна терапія алергічного риніту та її роль у веденні пацієнта

Алергічні захворювання мають значущий соціально-економічний вплив. Елімінація – це усунення з оточення пацієнта провокувальних факторів, передусім причинно-значущих алергенів, здатних призвести до загострення захворювання і погіршити його клінічні прояви. Саме тому елімінацію вважають найважливішим патогенетичним методом лікування і профілактики АЗ, особливо коли йдеться про інгаляційну, харчову, медикаментозну, інсектну, латексну алергію.

А.Є. Богомолів 38-39

Резюме основних змін GINA, 2021

Глобальна стратегія з лікування і профілактики астми (GINA) щороку публікує результати нових досліджень і описує можливості, які вони відкривають для хворих на бронхіальну астму. 43-46

РІДКІСНІ ХВОРОБИ

Використання С1-інгібітора естерази для лікування спадкового ангіоневротичного набряку в дітей

Спадковий ангіоневротичний набряк – це рідкісний небезпечний для життя аутосомно-домінантний стан, який супроводжується епізодами набряку підшкірних і підслизових тканин різних ділянок тіла, у тому числі стоп, обличчя й дихальних шляхів. Захворювання також може спричинити біль у животі, нудоту і блювання внаслідок набряку стінки кишечника, що клінічно імітує симптоми «гострого» живота. 10-11

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Антимікробна терапія респіраторних інфекцій при тяжкому гострому респіраторному синдромі, асоційованому із SARS-CoV-2: можливості раціонального вибору

Емпірична і навіть таргетна антибактеріальна терапія госпіталізованих пацієнтів із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом на тлі SARS-CoV-2-інфекції викликає сьогодні безліч питань. Наразі розглядається застосування різних експериментальних схем, до яких входять препарати не лише з антибактеріальною, а й протизапальною дією, здатні впливати на різні ланки патогенезу COVID-19. 19

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19: на підставі доказів

У статті розглянуто дані клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів щодо ефективності та безпеки використання системних КС при COVID-19, а також їх місце в міжнародних і вітчизняних клінічних рекомендаціях із лікування COVID-19. 20-21

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

Персоніфіковане ведення пацієнтів із риносинуситом

XIII З'їзд оториноларингологів України. Про особливості антибактеріальної терапії пацієнтів із риносинуситами. 29

Реалії, напрями і перспективи розвитку вітчизняної оториноларингології

XIII З'їзд оториноларингологів України. У заході взяли участь корифеї вітчизняної отоларингології та молоді науковці. Висвітлювалися найактуальніші питання сучасної оториноларингології: ЛОР-аспекти COVID-19, ринологія, алергологічні та імунологічні проблеми в отоларингології, кохлеарна імплантація в дітей і дорослих, ЛОР-онкологія та багато інших.

D. Portmann, D. Passali, Г. Сумерага та ін. 30-32

Огляд ефективності використання антисептиків для полоскання носової та ротової порожнин під час глобальної пандемії COVID-19

Представлено результати низки клінічних випробувань ефективності антисептиків для обробки слизових верхніх дихальних шляхів і ротової порожнини щодо їх віруліцидної дії проти збудника COVID-19, а також перспективні подальші дослідження цих речовин.

C. Stathis, N. Victoria, K. Loomis та ін. 34-35

Гліциризин для профілактики COVID-19: нова фармакологічна перспектива

XIII З'їзд оториноларингологів. Про можливості топічного використання гліциризину для профілактики COVID-19.

Д. Пассалі 40

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштово відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
• на 1 місяць – 201,19 грн
• на 3 місяці – 601,07 грн
• на 6 місяців – 1196,14 грн
• на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 739,00 грн, на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 501,00 грн, на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 733,90 грн, на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 500,16 грн, на півріччя – 252,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 497,60 грн, на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 495,88 грн, на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Арте номери спеціальної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Використання C1-інгібітора естерази для лікування спадкового ангіоневротичного набряку в дітей

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – це рідкісний небезпечний для життя аутосомно-домінантний стан, який супроводжується епізодами набряку підшкірних і підслизових тканин різних ділянок тіла, у тому числі стоп, обличчя й дихальних шляхів. Захворювання також може спричинити біль у животі, нудоту і блювання внаслідок набряку стінки кишечника, що клінічно імітує симптоми «гострого» живота [1]. Є 3 типи САН, які діагностують за допомогою дослідження сироватки крові і генетичного тестування. Два фенотипи захворювання – САН типу I і II – клінічно не відрізняються і разом становлять перший різновид САН, що виникає внаслідок дефіциту і/або дисфункції ферменту інгібітора естерази C1 (C1-INH) і пов'язаний, зокрема, із низькою концентрацією C4 у сироватці крові. Інший варіант САН характеризується нормальними рівнями C1-INH і комплементу; його можна відрізнити за наявністю або відсутністю мутації фактора XII. САН із мутацією фактора XII і нормальним рівнем C1-INH вражає майже виключно жінок. Зрештою, останній різновид САН не характеризується генетичними мутаціями або гендерною схильністю і визначається як САН із нормальним рівнем C1-INH (причина невідома) [2].

Ключові слова: спадковий ангіоневротичний набряк, аутосомно-домінантний стан, гострі стани, профілактика загострень, терапія C1-інгібіторами естерази, дослідження CHANGE.

У більшості пацієнтів, яким встановлюють діагноз САН, симптоми виникають протягом першого чи другого десятиліття життя [3]. У допубертатному віці напади не характерні; однак пацієнти, в яких симптоми виникають у молодшому віці, можуть бути схильними до тяжкого перебігу захворювання. Частота й тяжкість нападів і в жінок, і в чоловіків, як правило, зростає в період статевого дозрівання, імовірно причиною цього в дівчаток є підвищення рівнів естрогену, тоді як у хлопчиків захворювання вважають ідіопатичним [1, 3]. Використання естрогенумісних продуктів і лікарських засобів (ЛЗ), у тому числі оральних контрацептивів, пов'язують із маніфестацією нападів набряку. У дітей більшість нападів САН є ідіопатичними і виникають без будь-яких встановлених тригерів; хоча було виявлено, що епізоди набряку в пацієнтів різного віку можуть бути спровоковані різними чинниками, зазвичай травмою чи механічним пошкодженням, психічними або психосоціальними стресовими факторами та інфекціями дихальних шляхів. Хоча набряк дихальних шляхів – не найпоширеніший симптом, є повідомлення про летальні випадки внаслідок набряку гортані в пацієнтів різного віку з діагностованим і недіагностованим САН із дефіцитом C1-INH [4].

У молоді, дітей і підлітків зі САН, в яких захворювання дебютує рано, лікування може виявитися особливо складним. Важливим є рішення про проведення короткострокової або довгострокової профілактики в дітей. Велике значення має обізнаність щодо ЛЗ, схвалених для лікування САН, які були б ефективними і безпечними для педіатричної популяції.

Метою наведеного огляду є обговорення сучасних науково-обґрунтованих методів лікування САН, що їх можна застосовувати в педіатричній популяції.

Вибір засобу лікування

Терапія C1-INH є безпечним і ефективним засобом лікування гострих епізодів, а також довгострокової і короткострокової профілактики як у дорослих, так і в дітей зі САН, що супроводжується абсолютним або відносним дефіцитом C1-INH.

На сьогодні в США схвалено три класи ЛЗ для лікування за потреби гострого набряку при САН: внутрішньовенні плазмові або рекомбінантні концентрати C1-INH, підшкірні ін'єкції антагоніста β_2 -рецептора брадикініну (ікатібант), а також інгібітора калікреїну плазми крові (екалантід) [5].

Екалантід спричинював реакцію гіперчутливості в 4% реципієнтів, тому його потрібно вводити під наглядом медичного працівника. Використання ікатібанту за потреби виявилось ефективним при нападах САН. У разі підшкірного введення препарат може спричинювати біль у місці ін'єкції, але загалом він має сприятливий профіль безпеки і схвалений в Європі для застосування в дітей; водночас у США він дозволений лише для використання в осіб старше 18 років. Рекомбінантний C1-INH наразі не затверджений для використання в пацієнтів віком до 18 років [6]. Хегарда – це концентрат C1-INH, отриманий із плазми людини, який вводять підшкірно підліткам і дорослим із профілактичною метою, його було затверджено FDA у 2017 році.

Протягом десятиліть як ефективний засіб профілактики САН у дорослих використовували 17- α -алкільовані андрогени, проте їх застосування в дітей супроводжувалося серйозними побічними ефектами, з огляду на їхній згубний вплив на розвиток кісток, статеве дозрівання й ріст [6]. Хоча ці препарати ефективні в дорослих, немає опублікованих досліджень, які б порівнювали

ефективність і безпеку андрогенів із новим C1-INH; загалом їх застосування в дітей небажане [5].

Ще одним ефективним засобом довгострокової профілактики нападів САН виявилась антифібринолітична терапія, а саме епсилон-амінокапронова і транексамова кислоти, що було продемонстровано як у клінічній практиці, так і в процесі рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження [5]. Тому антифібринолітичні засоби протягом багатьох років використовували для профілактики нападів САН, незважаючи на відсутність таких показань в інструкції. Хоча в більшості пацієнтів таке лікування зменшувало кількість загострень САН, хронічне застосування зазначених ЛЗ може спричинювати міалгію, нудоту, діарею, стомлюваність, що впливає на успішність у дітей, а також підвищує ризик розвитку тромбозу [6].

Сучасною основою лікування і профілактики САН у дорослих і дітей є екзогенне введення інгібітора C1-естерази. Із роками технології дали змогу виділити C1-INH з об'єднаної плазми і з успіхом використовувати концентрат C1-INH для профілактики й лікування нападів САН.

У 1980-х роках були опубліковані перші дослідження, що підтверджували клінічне значення введення концентрату C1-INH для лікування САН. C1-INH, отриманий із людської плазми, уперше був схвалений FDA для профілактики САН у 2008 р. під фірмовою назвою Сінрайз (біофармацевтична компанія «Такета»). Пізніше, у 2009-му, для лікування загострень був схвалений ліофілізований концентрат C1-INH - Берінерт. У 2017 р. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) схвалило перший препарат C1-INH для підшкірного введення (Хегарда) для профілактики нападів у підлітків і дорослих пацієнтів зі САН.

Сінрайз є екзогенним джерелом концентрованого людського C1-INH; перший у своєму класі препарат, схвалений для проведення планової профілактики в пацієнтів зі САН, являє собою пастеризований пропущений через нанофільтри концентрат, отриманий з об'єднаної людської плазми, розділений на дози для внутрішньовенного введення. Після внутрішньовенного введення разової дози препарату пікова плазматична концентрація досягається через 4 год, період напіввиведення становить 56 годин. Сінрайз схвалений для планової профілактики САН у дозі 1000-2500 одиниць двічі на тиждень; може вводитися пацієнтом самостійно [8].

Клінічна ефективність

Основою лікування САН є як купірування нападів, так і запобігання їм шляхом короткострокової, допроцедурної та довгострокової профілактики. Лікування САН має бути індивідуалізованим, і незалежно від вибору профілактичних засобів залишається обов'язковою наявність ефективної терапії за потреби. Опубліковано багато клінічних досліджень, які описують місце концентратів C1-INH, отриманих із плазми крові, для лікування САН як у дорослих, так і в дітей. Дані рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження CHANGE1B (LEVP 2005-1B) [10, 18] і відкритого дослідження CHANGE3 (LEVP 2006-4) [1, 14] продемонстрували ефективність концентрату C1-INH для профілактики нападів САН. Ефективність препарату для лікування і профілактики нападів САН у педіатричній популяції було продемонстровано у двох відкритих дослідженнях (CHANGE2 [LEVP 2006-1] і CHANGE3) і двох педіатричних клінічних дослідженнях (SHP616-203, SHP616-301) [1, 12-17]. Хоча доступна обмежена кількість клінічних даних щодо використання концентрату C1-INH у дітей, щоб краще визначити ефективність і безпеку застосування препарату в дітей

і підлітків можна екстраполювати результати з наявних клінічних досліджень.

У двох багатоцентрових профілактичних дослідженнях CHANGE1B і CHANGE3 і двох багатоцентрових лікувальних дослідженнях CHANGE1A і CHANGE2 концентрат C1-INH вводили 46 особам із підтвердженим САН віком до 18 років (2-5 років: n=3; 6-11 років: n=17; 12-17 років: n=26). Більшості пацієнтів препарат вводили внутрішньовенно в дозі 1000 Од; результати аналізу ефективності за віком підтвердили, що клінічна відповідь на фармакотерапію в дітей і дорослих, які брали участь у дослідженні, була аналогічною [19].

Рівні функціонального концентрату C1-INH у плазмі крові через годину після введення збільшувалися, проти початкового рівня, на 21-66% у дорослих і на 20-88% у дітей і підлітків [10, 14, 19]. У відкритому дослідженні гострих епізодів CHANGE2 збільшення концентрації C1-INH було однаковою і послідовною в усіх вікових групах [10]. У двох наймолодших учасників дослідження, які отримали препарат у дозі 500 Од, функціональна активність концентрату C1-INH виросла на 80 і 89%, що є приблизно аналогічним чи кращим результатом, ніж очікуваний у більшості підлітків і дорослих [13].

Лікування нападів САН

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні лікування нападів САН (CHANGE1A) було зроблено висновок, що введення концентрату C1-INH пов'язане зі статистично значущим пришвидшенням полегшення симптомів, якщо порівняти з плацебо. У цій когорті 68 пацієнтів із загостреннями САН отримували одну або дві дози препарату по 1000 Од кожна або плацебо. Другу дозу досліджуваного препарату вводили згідно зі сліпим методом 23 особам, які отримували концентрат C1-INH, і 28 пацієнтам, які отримували плацебо, з огляду на відсутність відповіді через 60 хв після інфузії [10]. Усі пацієнти могли отримати концентрат C1-INH у дозі 1000 Од як полегшувальну терапію, якщо впродовж 4 год після первинного введення препарату не наставало покращення, або в будь-який момент, якщо в пацієнта виникали стійкі симптоми набряку гортані [20]. Відповідно до результатів дослідження в пацієнтів, що отримували концентрат C1-INH, стан полегшувався в середньому протягом 2 год, тоді як у пацієнтів, що спочатку отримували плацебо, – упродовж більш як 4 годин. Середній час до повного усунення симптомів у разі використання препарату становив 12,3 год, тоді як при використанні плацебо тривалість була майже вдвічі більшою – приблизно 25 годин. У відкритому дослідженні лікування загострень САН (CHANGE2; n=447) симптоми покращувалися протягом 4 год у 93% випадків [10].

У роботі Lumгу та співавт. 2013 року повідомили, що загалом 46 дітей (віком 2-17 років) отримали 2237 ін'єкцій концентрату C1-INH для лікування загострень і профілактики нападів САН під час 4 досліджень (CHANGE1 [LEVP2005-1A і LEVP2005-1B], CHANGE2 [LEVP2006-1] і CHANGE3 [LEVP2006-4]). Медіана часу до початку полегшення симптомів у дослідженні лікування нападів САН (LEVP2005-1A; n=12) становила 30 хв у разі використання 1000 Од концентрату C1-INH (із додатковим введенням 1000 Од за необхідності) проти 2 год у групі плацебо. Більшість із цих нападів супроводжувалися болями в животі, один випадок – помірним набряком обличчя. У відкритому дослідженні (LEVP2006-1; n=22) у 89% випадків полегшення симптомів спостерігали протягом 4 год після застосування ліків [20].

У дослідженні лікування нападів САН CHANGE1A (LEVP2005-1A) за участю 12 дітей віком від 6 до 17 років після появи набряку різних ділянок тіла пацієнтів рандомно розподіляли для отримання плацебо або концентрату C1-INH. У цьому дослідженні семеро дітей отримували концентрат C1-INH, а п'ятеро – плацебо. Середній вік

пацієнтів становив 11 років, середня вага – 56,7 кг (24,5–85,3 кг). Крім одного випадку нападу САН із набряком обличчя в кожній групі, найпоширенішим симптомом був біль у животі. Зменшення набряку протягом 4 год після початку лікування спостерігали в 5 із 7 учасників проти 2 із 5 пацієнтів із групи плацебо. В осіб, в яких відбулося помітне полегшення симптомів на тлі застосування С1-INH, середній час до початку полегшення становив приблизно 30 хв проти 120 хв у групі плацебо [20].

У відкритому додатковому дослідженні (CHANGE2) лікування загострення САН (CHANGE1A) пацієнти отримували внутрішньовенні інфузії концентрату С1-INH в дозі 1000 Од для лікування від середньотяжких і тяжких епізодів набряку. Усього у 22 дітей цієї групи виникло 121 загострення, найпоширенішими були набряки травного тракту (53%) та обличчя (23%). У 88 випадках була використана одна доза, у 33 – дві дози концентрату С1-INH. Початок полегшення симптомів через годину після першого введення препарату спостерігали в 79% випадків, упродовж 4 год після першого введення – у 89%. У 67% випадків з ураженням верхніх дихальних шляхів помітне поліпшення зазначали протягом години після введення першої дози [20].

У невеликому відкритому дослідженні з одноразовим введенням препарату (SHR616-203) за участю 9 дітей із нападами САН віком 2-11 років і вагою від 10 до 25 кг оцінювали відповідь на лікування. Усі 9 пацієнтів відчули полегшення симптомів протягом 4 год після початку лікування концентратом С1-INH, що підтвердило безпеку й ефективність препарату в разовій дозі 500-1500 Од [19].

Профілактика нападів САН

Друге дослідження, опубліковане Zugaw та співавт. 2010 року (LEVP2005-1B), підтвердило ефективність і безпеку С1-INH для профілактики нападів САН. У випробуванні взяли участь 22 пацієнти, рандомізовані в дві групи: перша отримувала ін'єкції концентрату С1-INH в дозі 1000 Од, друга – плацебо кожні 3-4 дні впродовж двох послідовних 12-тижневих періодів. Розраховували стандартизований середній показник виникнення нападів, який використовували як орієнтир для визначення відносних показників зменшення частоти загострень. Частота нападів у 22 суб'єктів із групи концентрату С1-INH і групи плацебо протягом двох 12-тижневих періодів становила 6,26 і 12,73 відповідно. Середня різниця показників між групами – 6,47 нападу. Полегшувальної терапії потребували 11 учасників із групи С1-INH і 22 учасники з групи плацебо. Профілактика за допомогою концентрату С1-INH асоціювалася зі статистично значущим скороченням застосування препарату в подальшому і зменшенням загальної кількості днів набряку [10].

У педіатричному огляді 2013 року Lumry та співавт. клінічні випробування (CHANGE1A/B) та їх додаткові відкриті дослідження (CHANGE2 і 3) були переглянуті, результати педіатричних пацієнтів – узагальнені. Із 22 учасників, які брали участь у першому дослідженні профілактики САН CHANGE1B (LEVP2005-1B), лише 4 дітей (віком 9-17 років) завершили дослідження. Виявлено, що в пацієнтів, які отримували для профілактики концентрат С1-INH, виникло майже на 50% менше нападів проти учасників групи плацебо. Середня тривалість загострення становила 2,3 дні в групі лікування і 2,6 – у групі плацебо [20]. Пацієнти могли отримувати концентрат С1-INH для лікування загострення впродовж подвійного сліпого лікування [16]. Пацієнти, які отримували профілактичне лікування екзогенним концентратом С1-INH, для лікування загострень потребували приблизно 6,8 дози препарату, тоді як особи з групи плацебо потребували 15 доз. Середня тривалість нападів набряку в групі концентрату С1-INH і групі плацебо становила 9,0 і 20,8 днів відповідно [20].

У проведеному перехресному сліпому дослідженні фази ІІІ (SHR616-301), проведеному Augögen-Pürsün та співавт. (NCT02052141), 12 пацієнтів віком 6-11 років були рандомізовані для отримання ін'єкцій концентрату С1-INH двічі на тиждень протягом 12 тиж (500/1000 або 1000/500 Од). Результати, отримані в 6 з 12 пацієнтів, показали, що обидві дози забезпечують аналогічне зниження частоти нападів і показали клінічну користь щодо тяжкості, тривалості загострень і потреби в полегшувальній терапії [16]. Проміжні дані також продемонстрували зменшення кількості нападів на 84% відносно вихідного рівня; крім того, описані напади зазвичай були менш вираженими і рідше потребували застосування полегшувальної терапії порятунку [16]. Хоча розмір вибірки в цьому дослідженні був невеликим, результати узгоджуються з отриманими в попередніх клінічних дослідженнях за участю педіатричних пацієнтів, що підтверджує ефективність концентрату С1-INH у дітей.

Безпека і переносимість

У дослідженні лікування загострень за допомогою концентрату САН С1-INH (LEVP2005-1A/CHANGE1

Частина А) 6 із 36 пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, повідомили про один або кілька побічних ефектів; однак лише 2 з 9 подій були визнані пов'язаними із застосуванням препарату, у тому числі запаморочення і висип у місці ін'єкції. У супровідному дослідженні профілактики (LEVP2005-1B/CHANGE1, частина В) 21 із 24 пацієнтів повідомив про можливі побічні ефекти від введення препарату. Із зареєстрованих подій лише 3 були пов'язані з досліджуванним препаратом і проявлялися свербжем, висипом, запамороченням і лихоманкою. У вищезгаданих дослідженнях 7 із 35 пацієнтів групи плацебо повідомили про 7 побічних явищ, тоді як у 6 з 36 пацієнтів, які отримували препарат, їх виникло 9 [10, 11, 18].

У підсумку на основі 4 клінічних досліджень найпоширенішими побічними реакціями на інфузії препарату були лихоманка, головний біль, нудота й еритема в місці введення, усі вони вважалися легкими за ступенем тяжкості [20]. В однієї дитини в дослідженні профілактичного застосування концентрату С1-INH виникла пірексія, що, імовірно, була наслідком введення С1-INH. У відкритому дослідженні профілактичного застосування препарату побічні ефекти спостерігали в 74% педіатричних пацієнтів. Було повідомлено про 3 несприятливі події у 2 пацієнтів, які дослідники вважали потенційно пов'язаними з введенням С1-INH; 1 пацієнт скаржився на головний біль і нудоту, а інший – мав еритему в місці введення препарату. Жодна серйозна або тяжка реакція не вважалася пов'язаною із застосуванням концентрату С1-INH і не потребувала припинення лікування. У вищезгаданих дослідженнях не було виявлено жодних доказів будь-яких інфекційних ускладнень або передачі переносника захворювання при застосуванні препарату, також не було повідомлень про появу антитіл до С1-INH. В 1 з 9 педіатричних пацієнтів у дослідженні лікування нападів САН SHR616-203 виникли нудота й діарея [15].

Загалом у згаданих клінічних дослідженнях взяла участь 61 дитина (2-5 років, n=3; 6-11 років, n=32; 12-17 років, n=26): було застосовано понад 2500 інфузій концентрату С1-INH [21]. Серед побічних реакцій були головний біль, нудота, підвищення температури тіла й еритема в місці введення. Жодна з цих побічних реакцій не була оцінена як тяжка і не потребувала дострокового припинення лікування. Загалом безпека і переносимість препарату були схожими в дітей, підлітків і дорослих [21].

Тромбоемболічні події

Повідомлялося про артеріальні і венозні тромбоемболії при застосуванні концентрату С1-INH, отриманого із плазми крові, як у разі використання в рекомендованих дозах, так і при їх перевищенні. Факторами ризику розвитку тромбоемболії є постійний венозний катетер, тромбози в анамнезі, атеросклероз, прийом оральних контрацептивів, деяких андрогенів, патологічне ожиріння і тривале знерухомлення пацієнта [22].

У відкритому дослідженні профілактичного застосування концентрату С1-INH (дослідження LEVP2006-4/CHANGE3) було зареєстровано 5 тромбоемболічних подій, що загрожували життю; інфаркт міокарда, тромбоз глибоких вен, емболію легеневої артерії та 2 цереброваскулярні події [14]. Було зазначено, що ці пацієнти мали фонові фактори ризику розвитку тромбоемболії; у результаті жоден із цих епізодів не вважався пов'язаним із використанням концентрату С1-INH [8, 13, 14]. Однак на постмаркетинговому етапі було повідомлено про випадки тромбоемболій, які можуть бути пов'язані з введенням С1-INH у терапевтичних дозах. 2012 року було проведено огляд бази даних системи повідомлень про несприятливі події FDA; дослідники виявили, що концентрат С1-INH пов'язаний із десятьма окремими випадками тромбоемболічних подій, зареєстрованих у базі даних [22]. Із 10 підтверджених випадків тромбоемболії 9 виникли в дорослих і 1 – у дитини віком 10 років, яка перенесла транзиторну ішемічну атаку. Необхідно провести подальше дослідження, щоб визначити причинно-наслідкові зв'язки між екзогенним введенням концентрату С1-INH і ризиком розвитку тромбоемболії. З огляду на наявні докази, при введенні концентрату С1-INH особливу увагу варто приділяти особам будь-якого віку з постійними катетерами, відомими факторами ризику розвитку тромбозів, а також із тромбоемболією в анамнезі.

Нормативні документи

Концентрат С1-INH, отриманий із людської плазми, під фірмовою назвою Сінрайз уперше був схвалений для використання в жовтні 2008 р. для запобігання нападам САН на основі результатів описаного вище клінічного випробування ІІІ фази. 2011 року препарат було схвалено для використання в Європі, і відтоді він став доступним у багатьох інших регіонах світу. У січні 2017 року ЕМА (European Medicines Agency (EMA) – Європейське агентство лікарських засобів) видало додаток до інструкції

даного концентрату С1-INH, схваливши застосування препарату в дітей старше 6 років для профілактики нападів САН, а також для лікування в дітей віком від 2 років [21].

Висновок

У лікуванні й профілактиці нападів САН було досягнуто величезного прогресу, особливо в специфічних групах пацієнтів, зокрема в педіатричній популяції. Проведені клінічні дослідження продемонстрували ефективність і безпеку концентрату С1-INH для цієї демографічної групи. Інфузії концентрату С1-INH є ефективним засобом як для лікування, так і для запобігання нападам САН, препарат був схвалений для довгострокової профілактики. Шляхом екстраполяції результатів із наявних даних можна зробити висновок, що концентрат С1-INH підходить як для лікування, так і для профілактичного застосування в дітей, які страждають на САН.

Основні положення

Спадковий ангіоневротичний набряк

- САН – рідкісне генетичне захворювання, що призводить до непередбачуваних і потенційно небезпечних для життя загострень із набряком підшкірних і підслизових тканин, опосередкованим вазоактивним пептидом брадикініном.
- Є 4 різновиди САН з аналогічними проявами, але різним патогенезом. САН типу І і ІІ становлять більшість випадків, клінічно діагностованих як САН із дефіцитом С1-INH.
- САН типу І і ІІ класифікують на основі дефіциту або порушеної функції С1-INH і низької концентрації С4 в сироватці крові.

САН у педіатрії

- Особливу увагу приділяють лікуванню САН в педіатрії, оскільки захворювання часто проявляється протягом першого чи другого десятиліття життя.
- Проведені клінічні випробування підтверджують клінічну ефективність і безпеку препарату, але більшість із них фокусувалися на дорослих; у цих дослідженнях брала участь порівняно невелика кількість дітей зі САН.
- Класичні варіанти лікування і профілактики нападів САН продемонстрували ефективність.

Інгібітори С1-естерази

- Лікування САН спрямоване не лише на лікування нападу, але й на короткострокову й довгострокову профілактику.
- Застосування С1-INH у випадку САН І і ІІ типу виявилось безпечним і ефективним для лікування загострень, а також як профілактика нападів у майбутньому.
- Результати клінічних досліджень і дані поточної практики свідчать на користь екзогенного С1-INH як безпечного й ефективного засобу лікування і профілактики нападів САН у дітей.

Концентрат С1-INH – безпечне й ефективне лікування САН

- В усіх дослідженнях концентрат С1-INH виявився ефективнішим за плацебо для лікування і профілактики нападів САН, його застосування забезпечувало значне скорочення часу до полегшення симптомів, а також зменшення частоти нападів.
- Результати дослідження свідчать про сприятливий профіль негативних явищ, єдиним поширеним побічним ефектом є незначна локалізована висипка і подразнення в місці ін'єкції.

Висновок

- ✓ Концентрат С1-INH – ефективний засіб як для лікування, так і для профілактики нападів САН, єдиний препарат для внутрішньовенного введення, схвалений у США для довгострокової профілактики.
- ✓ Сучасні дані свідчать про те, що препарат даної групи придатний для лікування і профілактики нападів САН у дітей.

Реферативний огляд статті Gupta R. et al. C1-esterase inhibitor (Cinryze®) use in the treatment of pediatric hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2018. 10(8); 635-642.

Підготувала Христина Ключківська

А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької міської ради (КМР), КП «Криворізький центр здоров'я» КМР;
В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; Л.А. Бондаренко, Дніпровський державний медичний університет

Правові аспекти вакцинації від COVID-19 в Україні

Одразу зазначимо, що автори є категоричними прихильниками вакцинації. Але – і ми на цьому наголошуємо – вакцинація, яка має здійснюватися з використанням тільки якісних вакцин зі справжньою, доведеною ефективністю і цілком відповідає чинним законодавчим і нормативним юридичним документам країни, з урахуванням реальної епідемічної обстановки, доведеної доцільності й безпеки, передусім індивідуально, для вакцинованих, а також за відсутності будь-яких маніпуляцій як із вакцинами, так і з процесом вакцинації загалом. Кампанію вакцинації населення необхідно здійснювати тільки відповідно до вироблених упродовж багатьох десятиліть норм і правил, базою яких є понад півторастолітній науковий і практичний досвід розробки і застосування вакцин.

Сьогодні в Україні будь-яка вакцинація, у тому числі і від SARS-CoV-2 (COVID-19), регламентована такими чинними офіційними юридичними документами: 1 – Конституція України [1]; 2 – «Цивільний кодекс України» [2]; 3 – Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [3]; 4 – Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» [4]; 5 – Наказ МОЗ від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» [5], а також його розділи і додатки – «Календар профілактичних щеплень в Україні», «Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень» (додаток до наказу) і «Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень» (додаток до наказу); Закон України «Про лікарські засоби» [6].

Ключові слова: SARS-CoV-2, COVID-19, пандемія, вакцинація, нормативна база вакцинації, правові аспекти вакцинації.

Попри всі недоліки вітчизняного законодавства і нормативної юридичної бази, зокрема й у сфері охорони здоров'я, зазначені документи досить чітко, аргументовано і послідовно регулюють практично всі можливі питання і проблеми вакцинації з обов'язковим урахуванням безпеки пацієнта і максимально можливим у реальних умовах індивідуальним підходом. Але, незважаючи на вже розроблені алгоритми вакцинації, зараз їх, на жаль, у більшості випадків не дотримуються як в Україні, так і за кордоном. Найяскравішим прикладом цього є здійснювана в планетарному масштабі кампанія з вакцинації від коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, або COVID-19.

На сьогодні пандемія COVID-19 – одна з найактуальніших і нагальних проблем у світі. Вона триває вже майже 2 роки, але досі немає ані противірусних препаратів проти SARS-CoV-2 з реальною доведеною ефективністю, ані ефективних практичних засобів профілактики і стримування пандемії COVID-19. І все це відбувається на тлі ігнорування сучасного наукового і практичного потенціалу і досягнень у галузі молекулярної біології та медицини. І якщо складнощі з розробкою противірусних засобів ще можна пояснити тим, що досі немає універсальних і/або уніфікованих практичних способів, методів, підходів для створення етіотропних противірусних препаратів проти кожного конкретного збудника вірусних інфекцій, то універсальні, уніфіковані і навіть стандартизовані способи та засоби створення вірусних вакцин відомі вже не одне десятиліття!

До того ж згадаймо, що процес створення ефективних і, головне, безпечних вакцин зазвичай триває не менше 10 років. Сучасні ж антиковідні вакцини, які вже широко використовують, були створені, випробувані й впроваджені в клінічну практику всього за 6-12 місяців. Це вкрай незначний часовий період для створення вакцин, а для боротьби з пандемією й поготів! Як приклад можна навести багаторічні невдалі спроби створення ефективних грипозних вакцин, тож пандемії грипу охоплюють планету фактично щороку. І це незважаючи на величезний

практичний досвід зі створення таких вакцин.

Сьогодні, можливо, з огляду на дійсно дуже короткий часовий проміжок, відведений на створення коронавірусних вакцин, з урахуванням спочатку невідомої небезпеки SARS-CoV-2 для людини як індивідуума і як біологічного виду, були змінені сама суть, пріоритети, очікувані результати від вакцинації і, головне, – практична оцінка її ефективності.

Відомо, що коронавірусні вакцини по суті мають не захищати людину від самої інфекції, а лише запобігати тяжкому і вкрай тяжкому перебігу COVID-19, гарантуючи хворому на COVID-19 життя. Таким чином, вакцинація від COVID-19 найперше не запобігає інфікуванню SARS-CoV-2 вакцинованої людини, а захищає її від тяжкого перебігу COVID-19 і смерті в разі інфікування. І саме на захисті від загибелі інфікованої і хворої на COVID-19 людини ґрунтується практична оцінка повсюдно використовуваних ковідних вакцин!

Запобігання ж інфікуванню стає другорядним ефектом. Але саме профілактика має не тільки стояти на першому місці, а й бути суттю самої вакцинації. Ефективна вакцина передусім покликана захистити від інфікування збудником, проти якого вона створена, і лише в дуже незначній кількості хворих інфікування може призвести до розвитку хвороби легкого чи середнього ступеня тяжкості.

Але при створенні і практичному використанні коронавірусних вакцин змінена сама суть вакцинації. Першочергова протиепідемічна ефективність вакцин підмінена захистом від тяжких форм хвороби і зниженням летальності. Але чи взаємозамінні ці ефекти? Ні, вони кардинально відмінні як за суттю, так і за практичною реалізацією і оцінкою ефективності коронавірусних вакцин.

Треба зазначити, що наразі коронавірусні вакцини посіли місце ефективних противірусних препаратів і фактично їх використовують замість них, але з відтермінуванням у часі. Отже, оскільки

поки що ефективних протикоронавірусних етіотропних препаратів немає і хворі на COVID-19 не можуть їх отримати, здійснена раніше вакцинація дає таким пацієнтам шанс на одужання й життя.

Безумовно, це вкрай важливо, але все ж підміняє саму суть, кінцеву мету і ефект від застосування вакцин – їх чітку протиепідемічну і профілактичну мету.

Суттю будь-якої вакцинації є захист людини і популяції загалом від інфекційного захворювання. Захист від тяжких форм хвороби і смерті вакцинованого – це лише вторинний і закономірний ефект застосування вакцин.

У коронавірусних вакцин згадані ефекти фактично поміняли місцями, змінивши пріоритети. Чому так сталося? Чи це виправдано і чи можна в подальшому використовувати такі підходи для створення вакцин? І які в нас перспективи?

Нагадаймо, що на початку пандемії COVID-19 з урахуванням високого рівня тяжких форм і досить високої летальності в окремих групах пацієнтів, відсутності ефективних етіотропних засобів проти SARS-CoV-2 єдиним правильним рішенням було створення ефективних засобів профілактики, які змогли б створити штучний активний напружений імунітет, забезпечивши захист людської популяції і людини як біологічного виду від SARS-CoV-2, стримати й обмежити поширення захворювання, за можливості його локалізувати і в перспективі перевести COVID-19 у розряд банальних керованих гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).

Єдиним рішенням для досягнення таких цілей і виконання завдань було створення ефективних вакцин, що й було зроблено в найкоротші терміни. Фактично було створено три види вакцин:

- класичні інактивовані цільновірусні препарати;
 - вакцини на базі вірусів-векторів, у контейнерні зони яких вбудовані фрагменти РНК, що кодуєть білки SARS-CoV-2;
 - вакцини на базі м-РНК, з яких у клітинах людини транскрибуються вірусні білки.
- Усі три види вакцин уже понад рік активно використовують на практиці. В Україні доступні шість вакцин:
- векторні – ASTRAZENECA («Каталент Ананьї С.Р.Л.», Італія-Швеція, «СК

біосайнс Ко., ЛТД.», Південна Корея), COVISHIELD («Серум Інстїтют оф Індія ПВТ», ЛТД., Індія), COVID-19 VACCINE JANSSEN («Янссен Фармацевтика НВ», Бельгія);

- м-РНК-ові – КОМІРНАТІ/COMIRNATY™ («Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ», Бельгія, «БайонТек Менюфекчуринг ГмбХ», Німеччина), SPIKEVAX або MODERNA COVID-19 VACCINE (не зареєстрована, але застосовується) (Moderna, Moderna Biotech Spain, SL, Іспанія);

- цільновірусні інактивовані – КоронаВак/CoronaVac («Сіновак Лайф Саєнсїз Ко., ЛТД.», Китай).

Із часом з'ясувалось, що їхній протиепідемічний ефект, незважаючи на широке застосування і заявлену виробниками ефективність, фактично виявився доволі скромним. Однак, хай там що, завдяки вакцинації все ж вдалося знизити число хворих на SARS-CoV-2 з тяжкими формами і загальне число летальних випадків при COVID-19. Але все ж основної мети – а саме ефективного запобігання COVID-19 і стримування епідемічного процесу – досягти не вдалося. Як не вдалося зробити COVID-19 керованою інфекцією навіть шляхом застосування вакцин із різним механізмом дії, а також комбінацій вакцин не тільки різних виробників, але і з різним механізмом формування активного імунітету.

Стає очевидним, що застосовувані сьогодні вакцини не здатні повною мірою забезпечити стримування пандемії. Водночас необхідно зазначити, що, попри недостатню протиепідемічну ефективність, вакцини все ж дали можливість значуще знизити рівень тяжких форм COVID-19, зменшивши при цьому летальність і навантаження на систему охорони здоров'я. Тому на цьому етапі екстреної боротьби з COVID-19 застосування згаданих вакцин було виправданим і навіть умовно ефективним.

Проте на сьогодні ефективніших вакцин ще немає. Настала осінь, і знову розпочався вже очікуваний закономірний сезонний підйом захворюваності на COVID-19. Тому, з огляду на загальновідомий факт, що активна вакцинація може проводитися в міжепідемічний період і має бути припинена з початком зростання захворюваності



А.М. Бондаренко



В.С. Копча

і в період розпаду епідемії інфекцій, проти яких здійснюють вакцинацію, нині за фактом ми мали б вже поступово згорнути вакцинальну кампанію.

Є невелика надія на те, що рівень імунних до COVID-19 осіб буде більшим від очікуваного завдяки особам із постінфекційним імунітетом після перенесеної COVID-19. Але, на жаль, ні в Україні, ні за кордоном реальної практичної оцінки індивідуального і, що більш вагомо, колективного імунітету до COVID-19 немає. Відсутні також достовірні дані про мінімальний захисний рівень антиковідних антитіл, хоча міжнародний кількісний стандарт обліку рівня специфічних IgG в МО або ВАУ був створений ще наприкінці 2020 року.

В Україні вже навесні-влітку 2021 року було зареєстровано і дозволено для застосування ІФА-тест-набори вітчизняних виробників «Вітрогест» і «Бестдіагностика» — для кількісного визначення антиковідних IgG згідно з міжнародним стандартом. Але будь-якої офіційної програми дослідження антиковідного імунітету з оцінкою реального мінімального захисного рівня антитіл і колективного імунітету задля зупинки пандемії COVID-19 та запобігання їй ні в нас, ні за кордоном немає!

Натомість ми маємо декілька серйозних проблем:

- початок чергової хвилі пандемії COVID-19, але вже з мутантними формами збудника, що мають вищий ступінь контагіозності, а можливо, і вірулентності;
- низький рівень вакцинованих, а тому й невисокий рівень імунних до SARS-CoV-2 осіб;
- недостатній рівень протиепідемічної ефективності застосовуваних вакцин;
- необхідність згортання вакцинальної кампанії на тлі активної фази епідемії;
- відсутність ефективних противірусних препаратів до SARS-CoV-2;
- критична нестача достовірних даних щодо тривалості антиковідного імунного захисту після вакцинації або перенесеної інфекції, реальних даних про мінімальний рівень антитільного захисту від SARS-CoV-2 і мінімально необхідний рівень колективного захисту від COVID-19.

Необхідно згадати об'єктивний факт, що жорстко обмежує вакцинацію в активний період епідемії, — антигігієнічний ефект посилення інфекції (АЗЕПІ), що в разі інфікування збудником, від якого і застосовується вакцина, призводить до тяжкого і вкрай тяжкого перебігу інфекції, нерідко з летальним кінцем. Ризик і ймовірність розвитку АЗЕПІ при вакцинації під час активної фази пандемії вкрай високий і може суттєво збільшити летальність від COVID-19.

Незважаючи на вже наявний успішний багаторічний досвід боротьби з епідеміями, справжній стан речей щодо COVID-19 не сповнює оптимізм. Фактично людство тупіє на місці, і в боротьбі з цією пандемією поки що перевага на боці SARS-CoV-2.

Результати аналізу наведених даних невтішні, але використовувати вакцини на сьогодні залишаються фактично єдиним реальним засобом боротьби з COVID-19, навіть незважаючи на їхню недостатню ефективність.

Але яким чином на тлі чергової хвилі й розпаду пандемії COVID-19 ми можемо застосовувати ковідні вакцини? Яким із них віддати перевагу? В якому режимі використовувати щеплення?

Відповідь очевидна — чітко дотримуватися давно напрацьованої юридичної

нормативної бази, яка регламентує як вакцинацію в конкретного пацієнта, так і вакцинальну кампанію загалом.

Оскільки нам достеменно невідома тривалість поствакцинного чи післяінфекційного імунітету до SARS-CoV-2, залишається неясним мінімальний індивідуальний захисний рівень специфічних антитіл, остаточно нез'ясовані показники мінімального рівня імунних до SARS-CoV-2 осіб для створення ефективного колективного імунітету, необхідно суворо дотримуватись основних принципів вакцинації: це доцільність вакцинації і профіль її безпеки, як індивідуальний (побічні реакції й ускладнення), так і колективний (АЗЕПІ).

Без урахування цих основних критеріїв загальна («поголовна») вакцинація в непристосованих до щеплення громадських місцях, транспорті тощо, до чого закликають навіть у так званих цивілізованих, демократичних країнах, небезпечна, бо такий спосіб розв'язання складної проблеми можна назвати суто популістським і навіть безвідповідальним.

Зважаючи на чинну нормативну юридичну базу й аналіз наведених даних, першочерговим має стати з'ясування доцільності вакцинації конкретної людини. Для цього необхідно досліджувати в неї наявність і напруженість протекторного антиковідного імунітету, використовуючи для цього офіційно зареєстровані тест-набори для лабораторного визначення рівня IgM і IgG, вираженого в МО або ВАУ, згідно з прийнятим міжнародним стандартом. Уже на цьому етапі ми можемо оцінити не лише необхідність вакцинації конкретного пацієнта, але й профіль безпеки для нього можливої вакцинації.

Так, за наявності антиковідних IgM вакцинація не просто недоцільна, але неприйнятна і небезпечна з огляду на можливість розвитку АЗЕПІ. За відсутності IgM але наявності й рівня антиковідних IgG >100 ВАУ/мл вакцинація недоцільна. Є окремі неофіційні або напівофіційні повідомлення, які позиціонують мінімальний захисний рівень антиковідних IgG в інтервалі 50-150 ВАУ/мл, але не нижче 50 ВАУ/мл. Якщо рівень антиковідних IgG ≥500 ВАУ/мл, а особливо понад 1000 ВАУ/мл, різко зростає ймовірність виникнення анафілактичних і алергічних реакцій різного типу.

Є й інша інтерпретація результатів досліджень:

- <10,0 ВАУ/мл — негативний (антитіл немає);
- ≥10,0 ВАУ/мл — позитивний (антитіла є);
- 11-79 ВАУ/мл — віруснейтралізуючий ефект низький (ухвалення рішення стосовно вакцинації);
- 80-149,9 ВАУ/мл — віруснейтралізуючий ефект діє лише в 50% випадків (контроль у динаміці);
- >150 ВАУ/мл — віруснейтралізуюча активність у 100% випадків (достатній рівень для захисту, вакцинація не потрібна);
- ≥500 — вироблений максимальний рівень антитіл (вакцинація не потрібна).

На цьому етапі ми з високою вірогідністю визначаємо необхідність вакцинації й одночасно здійснюємо моніторинг і вивчення індивідуального і протекторного колективного антиковідного імунітету в досліджуваній популяції, а також практично виключаємо з групи ризику ускладнень і побічних ефектів вакцинації

осіб із протекторним антиковідним імунітетом, а також економимо вакцини.

За даними декількох комерційних лабораторій Дніпропетровського регіону, ми можемо з певною часткою репрезентативності для загальної популяції промислових регіонів України стверджувати, що протекторного захисту від COVID-19 немає майже в 40% обстежених пацієнтів (рівень IgG в інтервалі 0-10 ВАУ/мл — у 21,3% і в інтервалі від 10 до 50 ВАУ/мл — у 18,7%). Умовно достатній рівень захисту (рівень IgG в інтервалі від 50 до 100 ВАУ/мл) був виявлений майже у 20%. Достатнім ми вважали рівень IgG ≥100 ВАУ/мл. Так, рівні IgG в інтервалі 100-200 ВАУ/мл виявлено у 8-10% пацієнтів, 200-500 ВАУ/мл — у 24-25%, 500-1000 ВАУ/мл — у 7-8% і >1000 ВАУ/мл — не більш ніж у 3%. Із цього дослідження були виключені раніше вакциновані пацієнти. У щеплених рівень IgG коливався від 100 до ≥500 ВАУ/мл. Але варто також зазначити, що навіть у недавно вакцинованих пацієнтів (2-3 тиж після першого введення вакцини) і в тих, хто отримав повний курс вакцинації (2 введення), були встановлені фактично нульові рівні антиковідних антитіл.

Уже ці поверхневі дані можуть свідчити про те, що навіть через 2 роки пандемії популяційний імунний захист від COVID-19 поступово зростає, але досяг усього лише рівня 50-60%. Висновок однозначний — необхідно підвищувати рівень колективного імунітету. Це відбувається природним чином — за рахунок тих, хто переніс COVID-19, і за рахунок активної вакцинації, але високоефективними стосовно протиепідемічного захисту вакцинами, які в нас поки що відсутні.

Ми маємо використовувати теперішні вакцини, але з обов'язковим урахуванням їхнього профілю безпеки для кожного конкретного пацієнта. І такий підхід регламентований у нашій нормативній юридичній базі, що забезпечує організацію вакцинації. Усе це доволі детально відображено в Наказі МОЗ від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» [5], а також його розділах і додатках — «Календар профілактичних щеплень в Україні», «Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень» (додаток до наказу) і «Перелік медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень» (додаток до наказу).

Раніше ми чітко відобразили інтереси й навели юридичне забезпечення захисту прав конкретного пацієнта. Ще одними юридичними документами, що забезпечують такий захист, є Конституція України [1] і Цивільний кодекс України [2].

Але є й інша сторона і водночас учасник боротьби з пандемією — держава. У неї є свої інтереси і права, а також законне право в екстрених випадках і обставинах обмежувати права й свободи своїх громадян. У ситуації, про яку йдеться в нашій статті, це узгоджується з Основним законом країни [1], Цивільним кодексом України [2], а також законами України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [3] і «Про захист населення від інфекційних хвороб» [4].

Ось тут і виникає реальний конфлікт між державою і індивідом. Держава ставить за мету, особливо в умовах економічної кризи і реальної війни, мінімальними засобами, але з максимальною ефективністю знизити й мінімізувати свої витрати на забезпечення хворих на COVID-19, максимально знизивши їх число завдяки вакцинації. У держави немає зайвих коштів, і вона завжди прагне мінімізувати витрати бюджету. Тому на сьогодні жодним

із документів МОЗ, Кабінету міністрів України (КМУ), Верховної Ради України не регламентована необхідність оцінки доцільності й безпеки вакцинації перед її проведенням.

Лабораторна оцінка доцільності й безпеки вакцинації — це видаткова стаття, хоч і не дуже дорога. Так, собівартість дослідження рівня антиковідних IgG для комунальних і/або державних медичних установ не перевищує 50-100 грн, а комерційна ціна становить від 300 до 350 грн. Цей конфлікт дуже просто вирішити, розділивши вартість дослідження між пацієнтом і державою, додавши зазначене дослідження до розряду медичних послуг, хоча держава має повністю взяти на себе оплату цих лабораторних тестів, узгоджуючи це з чинними нормативними документами, особливо в умовах розвитку пандемії.

Відповідно до Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» [4] його окремі положення, а саме стаття 12 «Профілактичні щеплення» регламентують дослівно: «У разі загрози виникнення особливо небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби на відповідних територіях та об'єктах можуть проводитись обов'язкові профілактичні щеплення проти цієї інфекційної хвороби за епідемічними показаннями».

Водночас у тій самій статті Закону зазначено, що обов'язковими можуть бути тільки ті щеплення, які включені до «Календаря щеплень», і наводиться їх повний перелік. Але в цьому списку ковідної вакцини немає.

Із цього випливає, що згідно з чинним юридичним статусом вакцинація від COVID-19 для кожної конкретної людини не є обов'язковою. Отже, кожен дієздатний громадянин України має право вирішувати для себе — робити щеплення від COVID-19 або ні.

Крім того, у статті 13 наведеного Закону чітко вказано: «Для профілактичних щеплень застосовуються медичні імунобіологічні препарати вітчизняного та зарубіжного виробництва, зареєстровані в Україні в установленому законодавством порядку». Але не всі ковідні вакцини, які застосовують на території України, пройшли процедуру державної реєстрації, хоча й мають тимчасовий дозвіл на застосування відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (стаття 9 «Державна реєстрація лікарських засобів», стаття 9-2 «Особливості державної реєстрації вакцин або інших медичних імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19) під зобов'язання для екстреного медичного застосування») [6]. Це також може бути аргументовано відмовою пацієнта від щеплення незареєстрованою в установленому порядку вакциною. Правда, задля справедливості варто пояснити, що згідно з нормативною базою реєстрація будь-якого фармакологічного чи імунобіологічного препарату може бути здійснена тільки за заявою, а відповідно, і за бажанням виробника (або його офіційного представника в Україні). Самостійно держава не може здійснити таку реєстрацію. Але не всі виробники виявляють бажання реєструвати свої вакцини, можливо, через високу вартість процедури державної реєстрації.

Також необхідно зазначити, що Україна в односторонньому порядку фактично звільнила виробників ковідних вакцин, а також осіб, безпосередньо пов'язаних із щепленням ковідними вакцинами, від будь-якої відповідальності за будь-які наслідки від застосування таких препаратів,

Продовження на стор. 14.

А.М. Бондаренко, д. мед. н., КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької міської ради (КМР), КП «Криворізький центр здоров'я» КМР;
В.С. Копча, д. мед. н., професор, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; Л.А. Бондаренко, Дніпровський державний медичний університет

Правові аспекти вакцинації від COVID-19 в Україні

Продовження. Початок на стор. 12.

якщо щеплення проводилося згідно із затвердженими центральним органом виконавчої влади (у нашому випадку МОЗ) інструкціями.

Це чітко відображено в п. 6 статті 9-2 Закону України «Про лікарські засоби» (стаття 9-2 «Особливості державної реєстрації вакцин або інших медичних імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19) під зобов'язання для екстреного медичного застосування») [6]. Дослівно: «У разі настання таких наслідків державою забезпечується здійснення відповідних компенсаційних виплат у порядку, встановленому Кабінетом міністрів України».

Такий стан справ аж ніяк не може посприяти прихильності громадян до вакцинації, особливо в країні із серйозними економічними проблемами, бо цими наслідками можуть бути й інвалідизація, і навіть смерть щепленої людини, на тлі відсутності будь-якої узаконеної відповідальності з боку і виробника, і медперсоналу, який здійснює вакцинацію.

Необхідно звернути увагу і на юридичний казус, що стосується конкретно слова «інструкція». За змістом це інструкція до вакцини, але, згідно з буквою закону, у цьому пункті немає конкретики стосовно «інструкції», що можна трактувати як «інструкцію» до вакцинації, «інструкцію» з оцінки доцільності застосування препарату або «інструкцію» з оцінки профілю його безпеки. Тому дуже примарним і ілюзорним стає

питання звільнення від відповідальності медичного персоналу, який здійснював вакцинацію, у результаті якої в пацієнта виникли серйозні і/або тяжкі наслідки і, особливо, смерть. Є безліч статей для залучення медперсоналу до відповідальності, у тому числі й кримінальної, передбачених Кримінальним кодексом України [7], які досить чітко визначають вид кримінального злочину і міру його покарання.

А от звільнення від відповідальності виробників цілком реальне, оскільки всі вони є закордонними юридичними особами, а залучення їх до відповідальності в Україні пов'язане з українськими, у тому числі технічними, проблемами.

Аналізуючи наведені дані, можна з упевненістю стверджувати, що рішення про вакцинацію від COVID-19 в Україні є винятково правом вибору самого громадянина і сьогодні навіть держава не може його в цьому праві обмежити. Такого обмеження немає в нашому законодавстві та юридичній нормативній базі.

Єдиною можливою умовою державного «примусу» до щеплення може бути стаття 12 «Профілактичні щеплення» Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб» [4]. Дослівно: «Працівники окремих професій, виробництв та організацій, діяльність яких може призвести до зараження цих працівників і (або) поширення ними інфекційних

хвороб, підлягають обов'язковим профілактичним щепленням також проти інших відповідних інфекційних хвороб. У разі відмови або ухилення від обов'язкових профілактичних щеплень у порядку, встановленому законом, ці працівники відсторонюються від виконання означених видів робіт. Перелік професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним щепленням проти інших відповідних інфекційних хвороб, встановлюється центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я».

Але на сьогодні ні КМУ, ні профільні міністерства, передусім МОЗ, офіційно не позначили цей «перелік професій, виробництв та організацій», для яких вакцинація від COVID-19 має бути обов'язковою. У постанові КМУ і наказі профільних міністерств такий перелік все ж є, але він не передбачає масової повної вакцинації працівників цього переліку професій, виробництв та організацій. Є тільки чітке визначення про необхідність охоплення вакцинацією не менше 80% співробітників (працівників) із переліку професій,

виробництв та організацій (Постанова КМУ від 09.1./2020 зі змінами від 13 і 20/09/2021 «Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» [8]). І це ще раз підтверджує, що держава не обмежує громадянина України в праві вільного вибору – вакцинуватися від COVID-19 чи ні.

З іншого боку, нині є тільки один, хоч і недосконалий, засіб захисту від COVID-19 – і як протиепідемічний, і як засіб захисту від можливої загибелі від цієї хвороби – це ковідні вакцини. Замінити їх сьогодні нічим.

Компромісом між державою і громадянином щодо вакцинації від COVID-19 може бути тільки внесення в нормативну базу нового клінічного стандарту або хоча б протоколу, положення, інструкції, що зобов'язують перед щепленням визначити для кожного конкретного пацієнта:

- доцільність вакцинації від COVID-19;
- обов'язковий конкретизований облік профілю безпеки щеплення від COVID-19 і профілю індивідуальної безпеки конкретної застосовуваної вакцини.

Держава має пояснити громадянину, що вакцинація для нього буде проведена усвідомлено, із дотриманням усіх можливих норм його безпеки, із усією можливою відповідальністю з боку медперсоналу, який виконує щеплення, і з боку самих виробників вакцин. Тільки за таких умов ми зможемо отримати усвідомлену довіру і прихильність громадян до вакцинації, що наблизить нашу перемогу над COVID-19 і зробить цю інфекцію справді керованою і банальною сезонною ГРВІ.

Список літератури – у редакції.



НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Атестації у 2021 році: основні зміни

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України відновлює атестації лікарів, провізорів, фармацевтів, професіоналів із вищою немедичною освітою, які працюють у сфері охорони здоров'я, і молодших спеціалістів із медичною освітою.

15 березня 2021 року за № 319/35941 у Міністерстві юстиції України було зареєстровано наказ МОЗ від 19.01.2021 року № 74 «Про затвердження Змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України» (далі – наказ № 74). Нині наказ направлено для публікації в офіційних джерелах, одразу після чого він набере чинності.

Наказом передбачено відновлення атестацій у період дії карантину, встановленого Кабінетом міністрів України (КМУ) з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, із дотриманням протиепідемічних заходів.

Також наказ врегулює низку питань щодо безперервного професійного розвитку лікарів і критеріїв нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Атестаційні комісії починаючи з дати набрання наказом № 74 чинності в оденний термін мають затвердити та опублікувати на офіційному вебсайті закладу, при якому створено комісію, графік засідань атестаційних комісій для розгляду документів, поданих на чергову атестацію, але не розглянутих у зв'язку з установленням КМУ карантину для запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, і провести перше засідання атестаційних комісій не пізніше ніж через 10 днів із дати набрання чинності згаданим наказом МОЗ.

Основні зміни, внесені до Порядку проведення атестації лікарів, затвердженого наказом МОЗ від 22 лютого 2019 року № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» (далі – наказ № 446):

- присвоєння наступної кваліфікаційної категорії може бути проведено не раніше ніж через 1 рік із дати попередньої атестації за умови перевищення мінімальних вимог щодо кількості балів безперервного професійного розвитку;
- лікарі, які бажають пройти атестацію, подають необхідні документи до атестаційної комісії за місяць до початку її роботи;
- за ті види діяльності, які не стосуються відповідної лікарської спеціальності (або спеціальностей) лікаря, ураховується не більш як 8 балів за рік;

- особисте освітнє портфоліо за відповідний річний період подається лікарем для щорічної перевірки до відділу кадрів за місцем роботи до 1 березня;
- у 2021 році строк подання особистого освітнього портфоліо подовжується на місяць із дати набрання чинності наказом, згідно з яким вносяться зміни;
- особисте освітнє портфоліо за результатами проходження безперервного професійного розвитку створюється для кожної спеціальності, за якою лікар проходить атестацію;

Звертаємо увагу! За умови відповідності видів діяльності, за які нараховуються бали безперервного професійного розвитку, кожній зі спеціальностей лікаря інформація про такі види діяльності може бути включена до декількох освітніх портфоліо.

- графік засідань атестаційних комісій розміщуватиметься на офіційному вебсайті закладу вищої медичної освіти або МОЗ України, МОЗ Автономної Республіки Крим, структурних підрозділів із питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, при яких створені комісії;

- у разі зміни графіку засідань атестаційних комісій секретар комісії зобов'язаний повідомити осіб, які проходять атестацію, про зміни в графіку не пізніше ніж за 3 дні до дати проведення засідання, надіславши оновлений графік на їхні електронні адреси;

- удосконалено критерії нарахування балів безперервного професійного розвитку. Зокрема, ураховання балів за підвищення кваліфікації на циклах тематичного вдосконалення здійснюватиметься не більш як двічі на 5 років незалежно від кількості пройдених циклів. Можливість отримання балів не лише за участь у тренінгах, конференціях і тематичному навчанні, але й за проведення таких заходів за умови наявності в тренерів сертифікатів міжнародних організацій.

Звертаємо увагу! Відповідно до п. 7 наказу № 446 лікарям, які брали безпосередню участь у заходах із ліквідації коронавірусної хвороби (COVID-19), зараховується 50 балів безперервного професійного розвитку. Бали зараховують на підставі довідки, наданої керівником того закладу охорони здоров'я, в якому лікар брав участь у роботах із ліквідації COVID-19.

Оскільки 2020 року атестації не проводили, 50 балів за вищезазначений вид робіт ураховуватиметься за умови подання документів на чергову атестацію у 2021 році і в наступні роки відповідно до вимог п. 5 наказу № 446.

<https://moz.gov.ua>

Небулайзерна терапія пацієнтів із загостренням бронхіальної астми і хронічним обструктивним захворюванням легень



10-11 вересня 2021 року відбулася – у сучасному технологічному цифровому онлайн форматі – науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя без алергії. International». Її організаторами виступили Асоціація алергологів України та освітня платформа «МедЛіга». У заході взяли участь провідні світові і вітчизняні експерти. Однією з обговорюваних тем форуму стала терапія загострень бронхіальної астми (БА) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), частота яких залишається дуже високою в Європі та, зокрема, в Україні. Із доповіддю про можливості небулайзерної терапії БА і ХОЗЛ за допомогою комбінованих препаратів виступив професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент Асоціації алергологів України, доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, загострення астми, загострення ХОЗЛ, небулайзерна терапія, небулізований будесонід, фіксована комбінація салбутамолу та іпратропію броміду.

Цілі лікування БА і ХОЗЛ полягають у досягненні ефективного контролю симптомів і підтримки нормального рівня активності. Крім цього важливо мінімізувати ризики розвитку загострень, ускладнень, коморбідної патології, побічних ефектів терапії. Однак в Європі в 45-82% пацієнтів БА залишається неконтрольованою, незважаючи на всі зусилля лікарів.

Втрата контролю над астмою характеризується загостреннями БА, що проявляються епізодами прогресивного погіршення симптомів: задишки, кашлю, свистячого дихання (візінгу) або скутості грудної клітки і прогресивним зниженням легеневої функції. Такі симптоми відображають зміну звичного стану пацієнта, що, своєю чергою, потребує зміни лікування. Загострення БА – основна причина госпіталізації цих пацієнтів, і кожен такий епізод має потенційний ризик летального кінця. Лікування загострення БА полягає у використанні інгаляційних форм бронхолітичних препаратів швидкої дії, раннього призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) і оксигенотерапії.

ХОЗЛ – це тривалий стан, який спричинює запалення легень, пошкодження легеневої тканини і звуження дихальних шляхів, що ускладнює дихання. Однак важливо пам'ятати, що ХОЗЛ – це ще й системне захворювання, яке крім пошкодження органів дихання порушує функції інших органів і систем.

Наслідки загострень ХОЗЛ

- Зниження якості життя.
- Вплив на функцію легень і легенева симптоматика.
- Прискорене зниження функції легень.
- Підвищення рівня смертності.
- Збільшення витрат на лікування.

Отже, загострення ХОЗЛ – це гостре погіршення респіраторних симптомів, яке потребує призначення додаткової терапії. Крім цього має місце також еозинофільне і нейтрофільне запалення, яке наростає під час загострення ХОЗЛ.

Етапи лікування загострення БА

1. Самолікування загострення згідно з письмовим планом дій.

Письмовий план дій у разі загострення БА має містити інформацію про те: які препарати зазвичай приймає пацієнт; як і коли збільшувати дозу препаратів або починати прийом пероральних ІГКС; куди звертатися за відсутності відповіді на терапію.

На першому етапі потрібно підвищити дозу препарату для полегшення симптомів: β_2 -агоністи короткої дії (БАКД); низькі дози ІГКС / формотерол (ці препарати можна отримувати за допомогою небулайзерної терапії). На другому – підвищити дозу контролюваного препарату: БАКД; низькі дози ІГКС / формотерол; базисна терапія ІГКС і БАКД.

2. Медикаментозне лікування загострення БА на етапі первинної медичної допомоги.

Надається допомога пацієнтам із легким і середньотяжким ступенем загострення БА, який відповідає таким критеріям: пацієнт розмовляє реченнями, переважно сидить, а не лежить; не збуджений; частота дихання збільшена; допоміжні м'язи не беруть участі в диханні; пульс 100-120/хв; сатурація киснем 90-95%; [пікова швидкість видиху] ПШВ (або ОФВ₁) >50% від належного або індивідуального кращого показника. На першому етапі повторно застосовують інгаляційні БАКД, на другому – оксигенотерапію, на третьому – системні ГКС.

3. Лікування загострення БА у відділенні невідкладної допомоги.

Згідно з рекомендаціями GOLD, NICE та Європейського респіраторного товариства / Американського торакального товариства

з фармакотерапевтичного лікування загострень ХОЗЛ перевагу віддають БАКД, які можна застосовувати і за допомогою небулайзера.

Бронхолітичні препарати – це перша допомога, коли йдеться про загострення ХОЗЛ або БА. І вони також можуть бути введені за допомогою небулайзерної терапії, що останнім часом відбувається все частіше, оскільки небулайзери мають низку переваг, забезпечуючи передусім глибоке проникнення лікарських препаратів у бронхи при високій безпеці лікування. У разі такого способу введення ліків рідина перетворюється на дрібнодисперсний аерозоль для інгаляції – розмір часточок аерозолу становить лише 3-5 мкм, тому під час вдиху вони можуть проникати глибоко в бронхи. Таким чином забезпечується висока депозиція ліків у повітряних шляхах при низькій вірогідності розвитку системних побічних ефектів.

Переваги небулайзерної терапії перед іншими видами інгаляцій

- Небулайзер – це єдиний засіб для доставки лікарського препарату в альвеоли завдяки дуже маленькому розміру часточок.
- Небулайзерна терапія – оптимальний метод аерозольної терапії в дітей віком до 5 років, а також у багатьох пацієнтів похилого віку.
- «Комфортність» для пацієнта: швидкий клінічний ефект без необхідності внутрішньовенного введення еуфіліну і системних ГКС.

- У небулайзерній терапії:
 - можливе застосування високих доз препарату;
 - не використовується фреон та інші пропеленти, які подразнюють дихальні шляхи;
 - є можливість комбінування лікарських препаратів;
 - можлива одночасна інгаляція кисню;
 - є можливість підключення в контур штучної вентиляції легень;
 - фракція препаратів, що осідає в порожнині рота й ротоглотки, невелика;
 - використовують одноразові флакони – небули, що не тільки зручно, але й безпечно, оскільки вони не містять речовин, здатних спровокувати парадоксальний бронхоспазм.

Варто нагадати, що комбінації БАКД і антагоністів мускаринових рецепторів короткої дії (АМКД) ефективніші за будь-які зі згаданих препаратів для монотерапії стосовно приросту ОФВ₁. Так, у дослідженні N. Gross була продемонстрована вища ефективність комбінації іпратропію і салбутамолу (майже вдвічі), якщо порівняти з кожним із цих препаратів окремо, – фіксована комбінація у вигляді небулайзерної терапії значуще знижувала частоту госпіталізацій і витрати на лікування.

Іпріксон Неб – єдиний в Україні комбінований бронхолітик у небулаі, зотовий до швидкого усунення бронхоспазму!

- Комбінація салбутамолу та іпратропію броміду впливає на два механізми розвитку бронхообструкції.
- Комбінований препарат розслабляє гладенькі м'язи від трахеї до кінцевих бронхіол і захищає від дії бронхозвужувальних агентів.
- Небули з одноразовою дозою не містять консервантів.

Відповідно до сучасних стандартів GINA в терапії обструктивних захворювань легень як ефективні протизапальні засоби рекомендують топічні ГКС, які вводять за допомогою небулайзера. Можуть бути використані також системні ГКС, але варто віддавати перевагу інгаляційним формам. ГКС ефективно усувають бронхообструкцію, зумовлену набряком слизової оболонки, що особливо важливо при терапії загострень БА і ХОЗЛ. Небулізована форма ГКС – це ефективна й безпечна терапія, альтернатива системним ГКС або можливість значного зниження їх дози.

Характеризується простою і зручною формою доставки для одноразового застосування.

Сьогодні доступні чотири препарати ІГКС, що застосовують для небулізації. Три суспензії – будесонід, беклометазону дипропіонат і флутиказону пропіонат і один розчин – флунізолід. Одним із найчастіше застосовуваних і доступних ІГКС є будесонід. Показаннями до використання будесоніду для небулізації сьогодні є: загострення ХОЗЛ, при якому застосування будесоніду у формі суспензії для небулізації виправдане; БА, при якій застосування rMDI або DPI є неефективним або недоцільним (наприклад, пацієнт не може зробити належний глибокий вдих, необхідний для правильного використання DPI або rMDI-BA); синдром крупу.

І дійсно, небулайзерна терапія будесонідом є альтернативою системним ГКС в разі загострення ХОЗЛ. Результати дослідження застосування високих доз небулізованого будесоніду в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ протягом 10 днів показали, що така терапія пришвидшує розрешення загострення, призводить до зменшення задишки, поліпшує показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) і оксигенації крові, зменшує число рецидивів. Дані низки випробувань за участю хворих на ХОЗЛ, під час яких порівнювали ефективність небулайзерної терапії будесонідом із лікуванням системними ГКС (преднізолоном), дали підстави зробити висновок про те, що інгаляції будесоніду за допомогою

небулайзера мають вищий профіль безпеки і є доведеною альтернативою таблетованим ГКС.

Чому саме будесонід?

Його молекула добре розчиняється у воді і швидко абсорбується в дихальних шляхах, якщо порівняти, наприклад, із бекламетазону пропіонатом або флутиказону пропіонатом. Ефект будесоніду на тлі небулайзерної терапії розвивається швидко у пацієнтів як зі стабільною БА, так і при її загостренні. Пацієнти зазначають полегшення клінічної симптоматики і поліпшення ФЗД.

До унікальних властивостей молекули будесоніду також можна віднести етерифікацію і трансформовану ліпофільність, які забезпечують її високу селективність, можливість одноразового добового дозування з формуванням депо у вигляді кон'югатів із жирними кислотами, а також низьку частоту побічних ефектів. В Україні зареєстрований препарат будесоніду для небулайзерної терапії – Будіксон Неб у формі суспензії виробництва польської компанії «Адамед Фарма С.А.», який можна використовувати і в дітей починаючи з 6-місячного віку.

Будіксон Неб – мікронізована суспензія з розміром часточок 3 мкм, які можуть проникати глибоко в дихальні шляхи. Цей препарат включено в програму «Доступні ліки», тобто він підлягає реімбурсації.

Висновок

Численні дослідження продемонстрували ефективність і безпеку застосування ІГКС і БАКД для небулізації в менеджменті загострень БА і ХОЗЛ. Суспензії Іпріксон Неб і Будіксон Неб для розпилення доцільно використовувати за допомогою небулайзера з адаптером або дихальною маскою. Під час небулізації цих препаратів утворюється аерозоль, який відповідає всім вимогам, необхідним для забезпечення транспортування і легеневого осадження салбутамолу, іпратропію та будесоніду.

Підготувала Ірина Чумак



БУДІКСОН НЕБ

Суспензія будесоніду¹

Мікронізована суспензія будесоніду із сильною протизапальною дією для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів^{1,2}

- Чинить протизапальну дію, що призводить до зменшення звуження бронхів при алергічних реакціях¹
- Знижує реактивність дихальних шляхів на гістамін та метакхолін¹
- Покращує показники оцінки крупу через 6 годин і скорочує тривалість госпіталізації на 33%¹

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Будіксон Неб

Склад: будесонід: 1 мл суспензії для розпилення містить 0,125 мг, 0,25 мг або 0,5 мг будесоніду; допоміжні речовини: динатрію едтат, натрію хлорид, твін-80, кислота лимонна безводна, натрію цитрат, вода для ін'єкцій. Показання: препарат містить потужний негалогенований кортикостероїд – будесонід, призначений для лікування бронхіальної астми (БА) у пацієнтів, для яких застосування інгаляторів із розпиленням лікарських засобів стиснутим повітрям або у вигляді лікарської форми сухого порошку є неефективним або недоцільним. Будіксон Неб рекомендується для застосування немовлятам і дітям, хворим на круп (ускладнення гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, також відоме як ларинготрахеобронхіт або підвіз'язаний ларингіт), як є показанням для госпіталізації. Препарат призначений для лікування загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), у разі якщо визначено обструктивне захворювання будесоніду у вигляді суспензії для розпилення. Препарат не показаний для полегшення гострих нападів БА або астматичних станів і алергій. Протипоказання: підвищена чутливість до будесоніду або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції: інфекції та інвазії: часто – кандидоз ротоглотки, пневмонія (у пацієнтів із ХОЗЛ). З боку імунної системи: рідко – реакція підвищеної чутливості невідомого походження, контактний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція. З боку ендокринної системи: рідко – ознаки і симптоми системних ефектів глюкокортикостероїдів, у тому числі пригнічення функції надниркових залоз і затримка росту. З боку органів зору: не-

часто – глаукома, затуманений зір; частота невідомо – катаракта. З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: нечасто – спазми м'язів, тремор м'язів. Психічні порушення: нечасто – занепокоєння, депресія, рідко – дратівливість, зміни у поведінці (переважно у дітей); частота невідомо – порушення сну, відсуття страху, психомоторна гіперактивність, агресія. Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: часто – кашель, Захриплість, подразнення гортані, дисфонія; рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – синці (див. повну інструкцію). Категорія відпуску: за рецептом. PPI UA/17949/01/01, UA/17949/01/02, UA/17949/01/03 від 25.02.2020. Для отримання повної інформації обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Будіксон Неб в Україні. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Будіксон Неб. 2. Tomasz R. Sosnowski, M., Odtłonek. Steroidy wzłecnie podawane z nebulizatorów w astmie oskrzowej – co domniemy wiadzie? TERAPIA. 2019; 3. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для індивідуальної відповіді на запит про лікарський засіб. P-BUD-01-02/2021

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

ADAMED
Для Родини

Амброксол запобігає проникненню SARS-CoV-2 в клітини епітелію дихальних шляхів: результати дослідження

Вірус SARS-CoV-2 є збудником COVID-19 – масштабної проблеми системи охорони здоров'я останніх років. У багатьох інфікованих пацієнтів з'являються лише легкі симптоми інфекції, проте в деякого (зокрема в літніх осіб і тих, хто має додаткові фактори ризику) розвивається тяжкий перебіг захворювання. Потреба в інтенсивній терапії та штучній вентиляції легень на тлі COVID-19 асоціюється з високим рівнем смертності. Основними факторами ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 є похилий вік, високий артеріальний тиск і надмірна маса тіла. Водночас тяжкий перебіг захворювання може розвинути навіть у здорових молодих людей. Надзвичайна ситуація, з якою зіткнулося людство під час пандемії COVID-19, потребує швидкого пошуку препаратів для лікування і профілактики цієї інфекції. Однак розробка новітніх лікарських засобів – це тривалий процес, який передбачає проведення численних досліджень *in vitro* та *in vivo* і може займати понад 5 років. Саме тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала стратегію пошуку серед уже відомих і безпечних лікарських засобів тих, які можуть бути ефективними проти збудника COVID-19 – SARS-CoV-2 (Scalise M. et al., 2021). Одним із таких препаратів є амброксол – добре відомий муколітик із хорошим профілем безпеки, що його вже більш як 40 років застосовують у лікуванні інфекцій дихальних шляхів. Матеріал написаний на основі статті A. Carpinteiro та співавт. (2021), присвяченій дослідженню механізму дії амброксолу при COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, амброксол, профілактика зараження, сфінгомеліназа.

Роль системи кислоти сфінгомелінази/кераміду в проникненні SARS-CoV-2 в клітини

На сьогодні процес проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини вивчено доволі добре. Він опосередкований так званім spike-білком («шипуватим» білком), що входить до складу вірусної оболонки. Spike-білок складається з двох субодиниць – S1 і S2. Субодиниця S1 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2) клітини-мішені, а субодиниця S2 сприяє злиттю її мембрани з вірусною оболонкою.

керамід виділяється на поверхню клітини, – до утворення збагачених ним доменів у зовнішньому шарі. При цьому гідрофобні молекули кераміду з'єднуються між собою та утворюють окремі мембранні домени. Останні, своєю чергою, зливаються у великі щільно упаковані гелеподібні мембранні платформи, що містять велику кількість керамідів і мають виражені гідрофобні властивості. Ці платформи служать для кластеризації рецепторних молекул, а також для організації, захоплення й накопичення специфічних сигнальних молекул і відіграють важливу роль у проникненні вірусу в клітину.

Крім spike-білка і рецепторів АПФ-2 важлива роль у процесі проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітини-мішені належить так званій системі кислоти сфінгомелінази/керамідів. Кисла сфінгомеліназа (КСМ) – це фермент лізосом, що перетворює сфінгомелін на керамід. Цей фермент міститься в лізосомах і кислих доманах клітинної мембрани внаслідок злиття з плазматичною мембраною секреторних лізосом.

Відомо, що інфікування епітеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2 або системою, яка імітує проникнення SARS-CoV-2 – pp-VSV-SARS-CoV-2 (pseudoviral particles presenting SARS-CoV-2 spike protein – псевдовірусні частинки вірусу везикулярного стоматиту, що презентують на своїй поверхні spike-білок), супроводжується активацією КСМ і вивільненням кераміду. Водночас інгібування функції КСМ може запобігти інфікуванню клітин вірусом SARS-CoV-2.

Дія КСМ призводить до вивільнення кераміду зі сфінгомеліну та, якщо

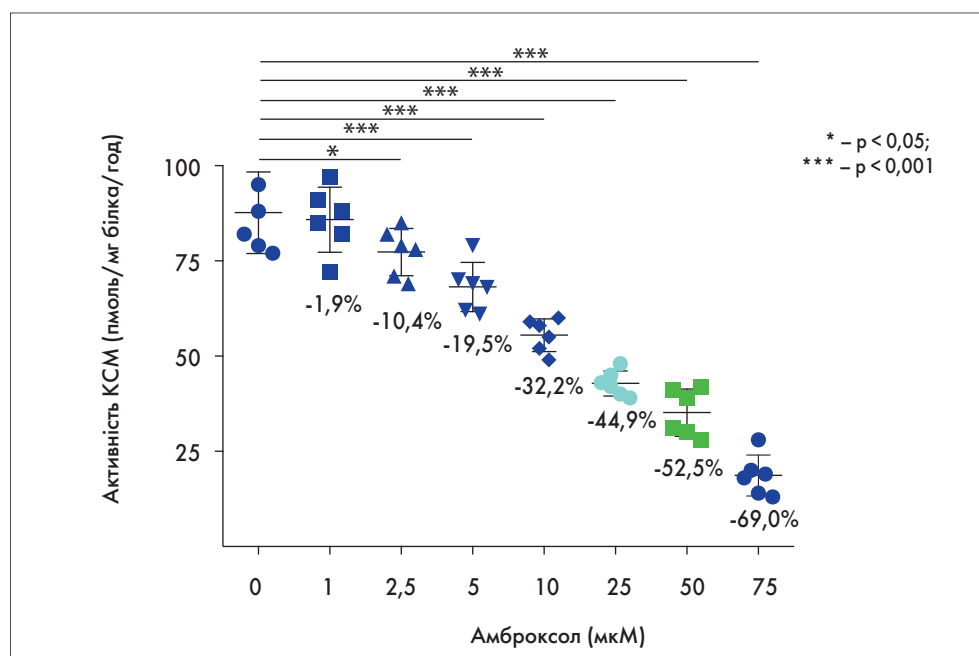


Рис. 1. Амброксол знижує активність КСМ

Хіг і результати дослідження

Для перевірки здатності амброксолу інгібувати КСМ вчені інкубували епітеліальні клітини Vero-E6 зі зростаючими дозами препарату і визначали активність КСМ в клітинних лізатах. Виявлено, що амброксол індукував дозозалежне зниження активності КСМ в клітинах Vero-E6 (рис. 1).

Далі науковці дослідили, чи індукує spike-білок pp-VSV-SARS-CoV-2 активацію КСМ в клітинах Vero-E6 і чи запобігає попередня обробка клітин амброксом цій індукції. Було виявлено, що інфікування клітин spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 призводило до швидкої активації КСМ, яка досягла максимуму через 30 хв після зараження (рис. 2, А). Це узгоджувалося з раніше відомими даними. Водночас попередня обробка амброксом запобігала pp-VSV-SARS-CoV-2-індукованій активації КСМ.

Було показано, що інкубація епітеліальних клітин зі spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 призводила до вивільнення кераміду, що має важливе значення для проникнення вірусу в клітину.

Зараження клітин Vero-E6 spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 призводило до вивільнення керамідів С16/С18 і С22/С24, тоді як попередня обробка амброксом запобігала вивільненню кераміду: 15-20 мкМ амброксолу зменшувало або майже повністю блокувало вивільнення кераміду при зараженні клітин (рис. 2, Б).

Також було продемонстровано, що інфікування клітин Vero-E6 spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 спричинювало утворення мембранних доменів із високим вмістом керамідів, які кластерують АПФ-2. Це свідчить про те, що вони служать платформами для подальшого інфікування клітин.

Вчені також дослідили, чи здатний амброксол блокувати проникнення spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2. Клітини Vero-E6 попередньо обробляли амброксом упродовж 60 хв, промивали, а потім інфікували spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 протягом 60 хвилин. Згідно з результатами дослідження амброксол у дозі 10 мкМ і 15-20 мкМ зменшував потрапляння вірусу на 50% і 80-90% відповідно, тоді як 25 мкМ амброксолу повністю блокували проникнення вірусу. Амброксол також блокував вищі концентрації spike-білка VSV-SARS-CoV-2. Додавання очищеної КСМ, що сприяє виробленню ендogenous кераміду або 10 мкМ екзогенного кераміду С16, відновлює інфікування. Це вказує на те, що амброксол діє шляхом інгібування КСМ і вивільнення кераміду. Обробка клітин Saso-2 амброксом також призводила до інгібування проникнення в них pp-VSV-SARS-CoV-2, тоді як додавання кераміду С16 – до відновлення цього процесу.

Препарати, здатні запобігати проникненню SARS-CoV-2 в клітини-мішені

Є декілька препаратів, здатних пригнічувати КСМ. Структурними особливостями цих препаратів є наявність у них ліпофільного кільця, що інтегрується в лізосомні мембрани, а також короткого спейсера і зарядженої групи третинних амінів. Ці препарати здатні витіснити КСМ з лізосомних мембран у просвіт лізосом, що призводить до її часткового розщеплення. Як наслідок, активність системи КСМ/кераміду знижується.

Такі властивості мають деякі антидепресанти, зокрема флуоксетин і амітриптилін. Науковцями навіть була запропонована абревіатура FIASMA – Functional Inhibitor of Acid SphingoMyelinAse (функціональний інгібітор КСМ) для позначення групи препаратів, здатних знижувати активність системи КСМ/кераміду.

Подібну структуру має муколітичний препарат амброксол, що дає можливість припустити наявність у нього інгібувальної дії щодо КСМ. Амброксол містить ліпофільну органічну кільцеву систему, яка за допомогою короткого спейсера з'єднана з третинним аміном; тож амброксол є потенційним функціональним інгібітором КСМ і, відповідно, може інгібувати проникнення SARS-CoV-2 в клітини-мішені.

Амброксол як потенційний інгібітор КСМ: дизайн дослідження

Аби перевірити, чи дійсно амброксол здатний інгібувати активність КСМ і, відповідно, запобігати проникненню SARS-CoV-2 в клітини, вчені провели дослідження з використанням системи pp-VSV-SARS-CoV-2 spike – псевдовірусних часток VSV, дефектних за реплікацією, що презентують на своїй поверхні spike-білок SARS-CoV-2. Декілька попередніх досліджень продемонстрували, що ці частки точно відображають ключові аспекти проникнення коронавірусу в клітини-мішені. Проникнення вірусу й вивільнення кераміду визначали за допомогою флуоресцентної мікроскопії, активність КСМ – за допомогою визначення споживання (¹⁴C) сфінгомеліну і кераміду.

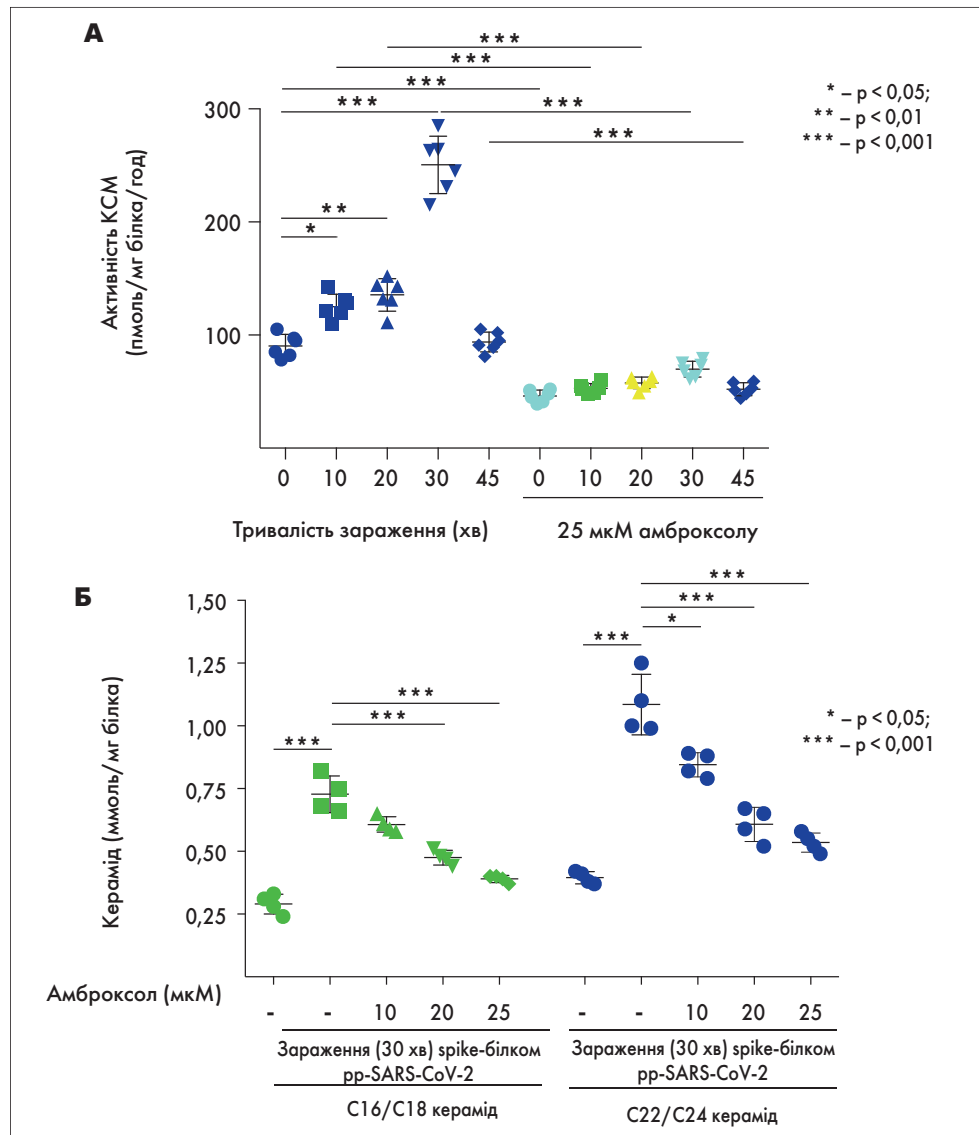


Рис. 2. Амброксол запобігає активації КСМ і вивільненню кераміду в разі зараження pp-VSV-SARS-CoV-2: А. Інфікування клітин spike-білком pp-VSV SARS-CoV-2 призводить до швидкої активації КСМ, що досягає максимуму через 30 хв після зараження. Б. Зараження клітин Vero-E6 spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 призводить до вивільнення керамідів C16/C18 і C22/ C24, тоді як попередня обробка амброксолом запобігає цьому: 15-20 мкМ амброксолу зменшує або майже повністю блокує вивільнення кераміду.

Таким чином, амброксол блокує проникнення spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2 шляхом інгібування системи КСМ/кераміду.

Вчені також відтворили ці результати на клітинах свіжовиділеного з носа добровольців дихального епітелію. Клітини обробляли 25 мкМ амброксолу

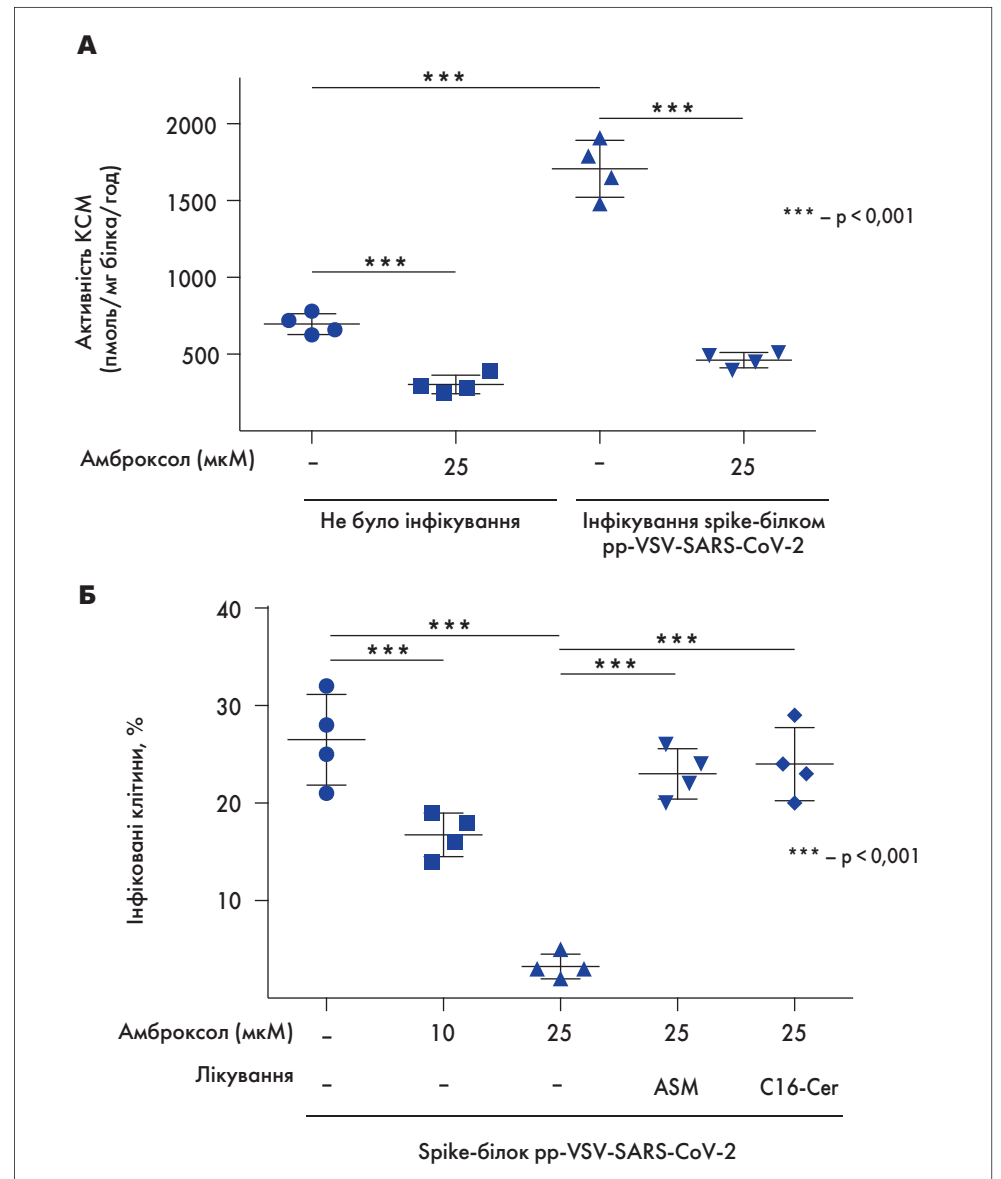


Рис. 3. Амброксол запобігає активації КСМ в клітинах носового епітелію людини in vitro: А. Амброксол знижував активність КСМ в неінфікованих клітинах і запобігав її стимуляції під впливом pp-VSV-SARS-CoV-2. Б. Додавання очищеної КСМ або 10 мкМ C16 кераміду відновлювало надходження вірусних часток у клітини, оброблені амброксолом.

протягом 60 хв, а потім визначили активність КСМ та інфікування клітин. Виявлено, що амброксол знижував активність КСМ в неінфікованих

клітинах приблизно на 50% і запобігав її стимуляції під впливом pp-VSV-SARS-CoV-2 (рис. 3, А). Амброксол блокував надходження spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2 у свіжоізолювані клітини носового епітелію, тоді як додавання очищеної КСМ або 10 мкМ C16 кераміду відновлювало проникнення вірусних часток у клітини, оброблені амброксолом (рис. 3, Б).

Аби відтворити вплив амброксолу на інфіковані клітини в умовах, максимально наближених до реальних, експеримент було проведено в такій послідовності:

1. Виділення в добровольців клітин носового епітелію.
2. Вдихання добровольцями 2 мл амброксолу (7,5 мг/мл).
3. Через 60 хв після інгаляції – повторне виділення клітин дихального епітелію з протилежної ніздрі носа.
4. Інфікування pp-VSV-SARS-CoV-2 ex vivo впродовж 60 хвилин.
5. Промивання клітин.
6. Інкубація протягом 24 год із наступним оцінюванням інфекційного проникнення.

Також вчені порівняли активність КСМ в клітинах епітелію носа до й після інгаляції амброксолу. Дослідження продемонстрували, що вдихання амброксолу in vivo помітно знижувало активність КСМ в клітинах носового епітелію (рис. 4). Інфікування pp-VSV-SARS-CoV-2 впродовж 30 хв призводило до активації КСМ (рис. 4, А) і вивільнення кераміду (рис. 4, Б). Ці події блокувалися попередньою інгаляцією амброксолу. Визначено, що

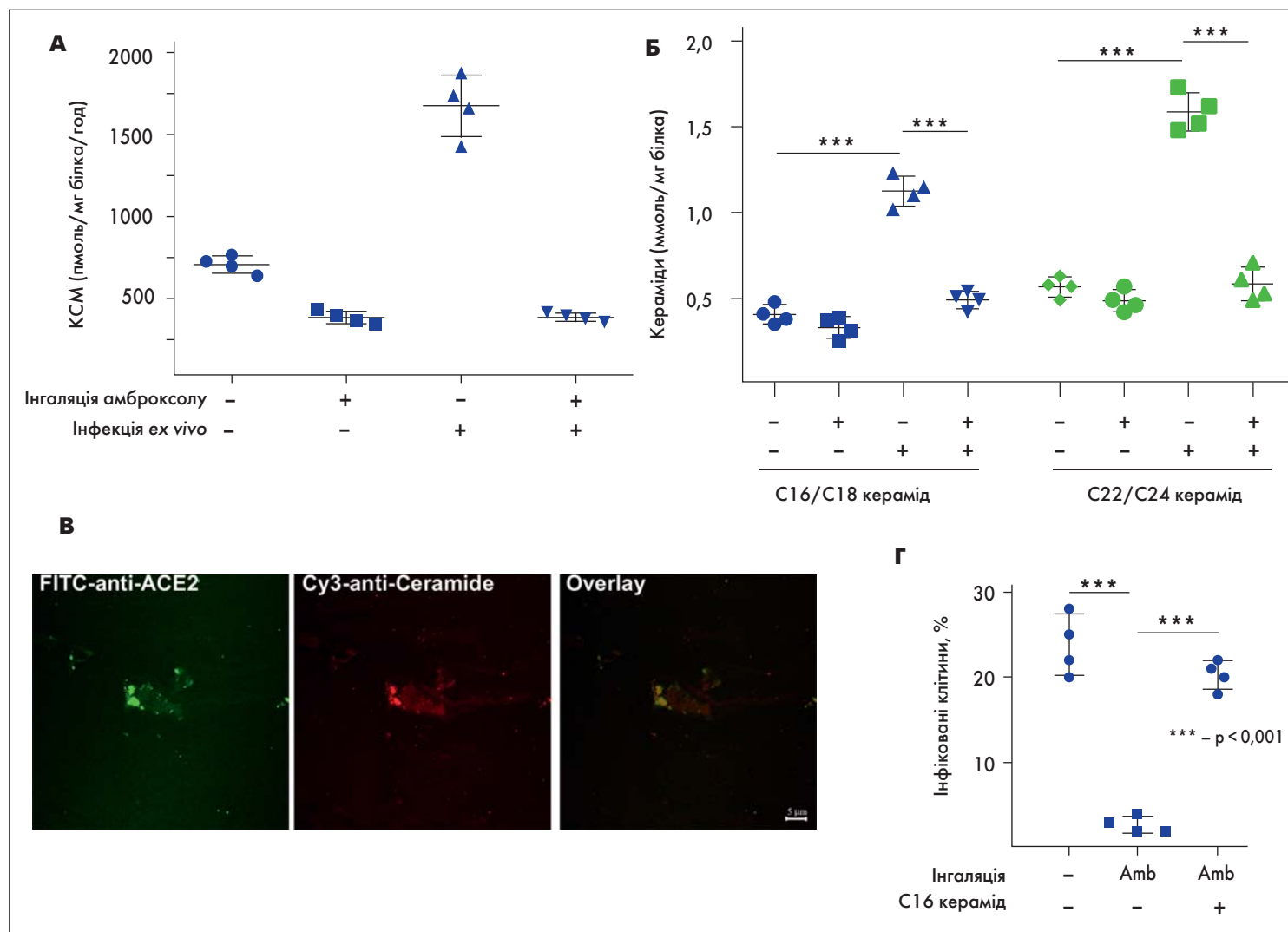


Рис. 4. Амброксол in vivo запобігає інфікуванню епітеліальних клітин носа spike-білком pp-VSV-SARS-CoV-2 ex vivo: А. Інфікування pp-VSV-SARS-CoV-2 впродовж 30 хв призводить до активації КСМ. Б. Інфікування pp-VSV-SARS-CoV-2 впродовж 30 хв призводить до вивільнення кераміду. В. Інфекція призводить до скупчення рецепторів АПФ-2 у багатьох на кераміди мембранних доменах клітин носового епітелію. Г. Амброксол запобігав проникненню ex vivo spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2 у свіжоізолювані клітини носового епітелію.

Продовження на стор. 18.

A. Carpinteiro, B. Gripp, M. Hoffmann, S. Pohlmann та ін., Інститут молекулярної біології Університету Дуйсбург-Ессен, Німеччина

Амброксол запобігає проникненню SARS-CoV-2 в клітини епітелію дихальних шляхів: результати дослідження

Продовження. Початок на стор. 16.

інфекція спричинювала скупчення рецепторів АПФ-2 у багатих на кераміди мембранних доменах клітин носового епітелію (рис. 4, В), тоді як вдихання амброксолу запобігало проникненню *ex vivo* spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2 у свіжоізолювані клітини епітелію носа (рис. 4, Г). Додавання С16 кераміду або рекомбінантної КСМ відновлювало інфекційний процес.

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження демонструють, що амброксол запобігає проникненню spike-білка pp-VSV-SARS-CoV-2 як у культивовані епітеліальні клітини, так і в свіжовиділені епітеліальні клітини носа людини *ex vivo*. Інгаляції амброксолу було достатньо, аби зменшити активність КСМ в клітинах носового епітелію *in vivo* і запобігти їх зараженню. В інгаляційних експериментах використовували стандартні концентрації амброксолу, що застосовують для лікування пацієнтів у клінічній практиці. Ці концентрації були достатніми для зниження активності КСМ в клітинах епітелію носа *in vivo*.

Роль системи КСМ/кераміду для проникнення вірусів у клітини раніше була показана для риновірусів, лихоманки Ебола, кору й вірусу японського енцефаліту. Застосування препаратів групи FIASMA допомогло уникнути проникнення цих вірусів у клітини, що підтверджує роль системи КСМ/кераміду в проникненні вірусу в клітини-мішені.

Виявлено, що вдихання амброксолу було достатньо для пригнічення КСМ в клітинах епітелію носа *in vivo* і блокування проникнення pp-VSV-SARS-CoV-2 в ці клітини *ex vivo*.

Механізм дії амброксолу, що запобігає проникненню вірусу в клітину, зображений на рисунку 5.

Раніше було продемонстровано, що деякі антидепресанти (зокрема, флуоксетин і амітриптилін) запобігають зараженню клітин людини вірусом SARS-CoV-2. Дія антидепресантів є подібною до такої амброксолу і реалізується шляхом пригнічення КСМ. Треба зазначити, що антидепресанти діють системно, тоді як амброксол може вводитися шляхом інгаляцій і діяти місцево в дихальних шляхах. В амброксолу має хороший профіль безпеки, він добре переноситься і практично не має обмежень до застосування. Антидепресанти ж мають низку побічних ефектів (зокрема, подовження інтервалу QT), небажаних лікарських

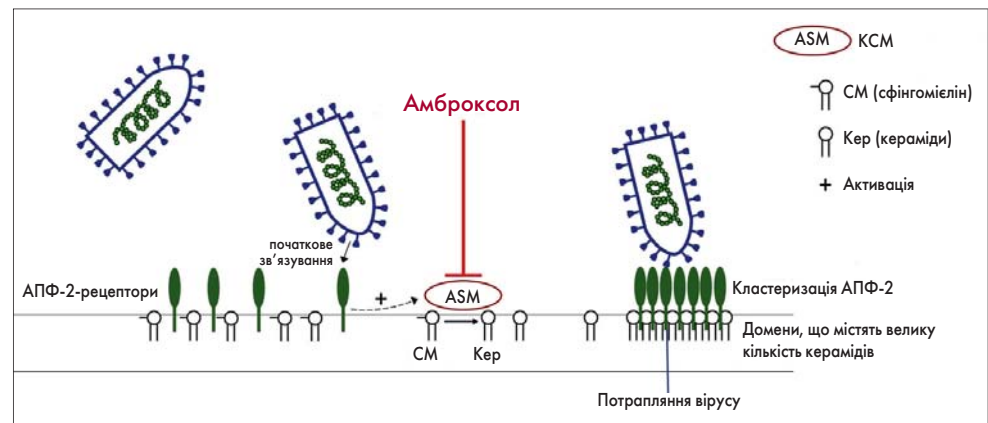


Рис. 5. Механізм пригнічення амброксом проникнення SARS-CoV-2

взаємодій (інгібування CYP2D6) і протипоказань (супутне застосування інгібіторів моноаміноксидази), чого немає в амброксолу.

Таким чином, хороша переносимість амброксолу і його здатність пригнічувати проникнення вірусу в клітину можуть бути аргументами для призначення низьких доз препарату для профілактики в осіб із ризиком розвитку тяжкої інфекції COVID-19, у разі контакту з інфікованою COVID-19 людиною або позитивного результату тестування на SARS-CoV-2 за відсутності симптомів. Водночас амброксол, імовірно, не ефективний на пізніх стадіях інфекції, коли відбулася генералізація інфекційного процесу.

Амброксол – безпечний препарат, що застосовується з 1979 року. Він практично не має побічних ефектів. При цьому інгаляції є загалом дуже безпечним методом лікування, оскільки дають можливість уникнути системного впливу препарату. Проведення подальших досліджень доцільності застосування амброксолу з метою профілактики й лікування COVID-19 становить великий клінічний інтерес і є перспективним.

За матеріалами Carpinteiro A. et al. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells. J. Biol. Chem. V. 296, 100701, Jan 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100701>

Реферативний огляд підготувала Анастасія Козловська

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер, «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Прізвище, ім'я, по батькові

.....

Спеціальність, місце роботи

.....

Індекс

місто

село

район

вулиця

корпус

Телефон: дом.

роб.

моб.

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»?

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»?

.....

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Антимікробна терапія респіраторних інфекцій при тяжкому гострому респіраторному синдромі, асоційованому із SARS-CoV-2: можливості раціонального вибору

Емпірична і навіть таргетна антибактеріальна терапія (АБТ) госпіталізованих пацієнтів із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) на тлі SARS-CoV-2-інфекції сьогодні викликає безліч питань. Клінічні настанови з ведення цієї групи хворих постійно змінюються, а чіткі рекомендації відсутні, особливо щодо антимікробної терапії. Лікарі змушені щодня приймати непрості рішення в умовах стресу, спостерігаючи за погіршенням стану пацієнтів. Наразі розглядається застосування різних експериментальних схем, до яких входять препарати не лише з антибактеріальною, а й протизапальною дією, здатні впливати на різні ланки патогенезу COVID-19.

Ключові слова: раціональна протимікробна терапія, COVID-19, фторхінолони, пневмонія.

Підстави для застосування антибіотиків при SARS-CoV-2-інфекції

Згідно з діагностичними критеріями позалікарняної пневмонії (ПП) дуже складно відрізнити бактеріальну інфекцію від інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Бактеріальні патогени, що їх виділяють із дихальних шляхів пацієнтів із ПП, ідентичні таким при COVID-19. Але раннє емпіричне застосування азитроміцину не дало очікуваного результату, що, можливо, пояснюється високою резистентністю збудників до цього препарату. Також не береться до уваги пошкодження легень у результаті тяжкої імунної дисфункції, пов'язаної з проникненням вірусу в тканини, і гіперцитокінемії, що є фактором розвитку суперінфекції.

Згідно з цілою низкою досліджень вторинна бактеріальна пневмонія на тлі COVID-19 розвивалась у великій кількості спостережень — досягаючи 30%. Мікробіологічний аналіз проводився не в усіх випадках, але збільшення рівня прокальцитоніну >0,5 нг/мл із великою ймовірністю вказувало на вторинну інфекцію. Частота розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) на тлі штучної вентиляції легень (ШВЛ), за даними різних авторів, варіює в межах 30-75% і залежить від країни і регіону.

Суперінфекції розвивались у 0-17% таких пацієнтів. Значні розбіжності можуть бути пов'язані з різними методами визначення і можливостями виділяти культури з різних локацій.

У ретроспективному обсерваційному дослідженні, проведеному Nogi та співавт. в лікарняному центрі Бронкса (м. Нью-Йорк, США), невідповідність обраної емпіричної терапії визначалась у 71% випадків. Дослідники зазначили, що п'ятьма найчастішими респіраторними ізолятами були *Staphylococcus aureus* (рівномірно розподілені між чутливими і стійкими до метициліну штамми), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. і *Escherichia coli*. Мікроорганізми з множинною лікарською стійкістю (МЛС) спостерігалися в 9% хворих на ВАП.

Вторинна бактеріальна інфекція проти нозокоміальної

Емпіричний вибір антибіотика також складний для клініциста, оскільки відсутні чіткі критерії вибору препарату — чи має він перекривати весь спектр нозокоміальних патогенів, чи обмежитися збудниками ПП. Більшість респіраторних вірусних інфекцій виникають у спільнотах, наприклад грип, COVID-19 і аденовірусна інфекція. Видається розумним припустити, що ранні асоційовані бактеріальні пневмонії спричинені звичайними патогенами, такими як *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та атипівими збудниками. У дослідженні Kim та співавт. повідомляли про коінфекцію SARS-CoV-2 з іншими збудниками, але їх методологія стосувалась панелі респіраторних патогенів, у тому числі тільки вірусних атипівими збудників, таких як *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, але не бактеріальних. Цікаво зазначити, що серед 116 пацієнтів із COVID-19 у жодного не було виявлено коінфекції атипівими патогенами. Однак хворі з вихідними супутніми захворюваннями, такими як хронічне обструктивне захворювання легень, або ті, що надійшли з інших медичних установ, можуть мати ризик поєднаної інфекції з безліччю додаткових патогенів. Госпіталізовані пацієнти, особливо на ШВЛ, які раніше отримували АБТ або тривалий час перебували в стаціонарі з іншого приводу, схильні до підвищеного ризику розвитку бактеріальних суперінфекцій, асоційованих із внутрішньолікарняними збудниками, що відображають екологію мікробного середовища в лікарні або відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Це може бути фенотипи *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, а також види *Acinetobacter* і *Stenotrophomonas maltophilia* з МЛС. Таким чином, емпірична АБТ має проводитись

із застосуванням препаратів широкого спектра дії, що перекриває нозокоміальні збудники з можливою заміною після ідентифікації патогена і його чутливості. Монотерапія макролідами для знищення збудників, асоційованих із ПП, має залежати від місцевої епідеміології і моделей чутливості до *S. pneumoniae*. Оскільки стійкість пневмокока до макролідів у багатьох регіонах перевищує 30% і вони не можуть забезпечувати достатнього покриття, може бути доцільним розглянути інші класи препаратів із вищою антипневмоковою активністю, таких як фторхінолони і тетрацикліни. Крім антибактеріальної активності ці два класи також демонструють протизапальну дію, яка так важлива при SARS-CoV-2-інфекції.

Для лікування підозрілих на внутрішньолікарняну інфекцію мають застосовуватися ширші антимікробні схеми, активні *in vitro* проти *P. aeruginosa*, ESBL або стійких до карбапенемів *Enterobacterales* і стійких до метициліну *S. aureus*, принаймні, емпірично, в очікуванні остаточної інформації про збудника і його чутливість.

Загроза розвитку тяжких бактеріальних інфекцій зростає в результаті значного пошкодження ендотелію, спричиненого масовим викидом цитокінів і продуктів запалення, і це може змінити мікробіологію наступних інфекцій за рахунок зміни адгезії бактерій до стінки судин. Суперінфекції часто спричинюються ширшим спектром патогенів, деякі з них мають МЛС, що потрібно враховувати в програмах із раціонального застосування протимікробних препаратів (ASP). Формуляри з місцевими зразками чутливості до протимікробних препаратів треба постійно оновлювати.

Відповідно до ASP може бути доцільно розглянути інші антибіотики, які мають як антибактеріальні, так і протизапальні властивості, такі як фторхінолони і тетрацикліни. Понад 30 років тому було показано, що фторхінолони модулюють взаємодію організму-хазяїна (Dalhoff A., 2005), пригнічуючи синтез прозапальних продуктів шляхом модуляції фагоцитозу. Дослідження *in vitro* й *in vivo* показали, що ципрофлоксацин, моксифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин і тровафлоксацин виявляють певний тип імуномодуляції (Roche Y., Araujo F.G. et al.).

Обговорення

Діагностика вторинної пневмонії ускладнена в пацієнтів із ГРДС, пов'язаним із COVID-19. Рентгенологічне дослідження не дає можливості відрізнити ушкодження легень на тлі дії прозапальних цитокінів при COVID-19 від пошкодження, спричинених бактеріальними токсинами. Таргетна АБТ може переслідувати дві мети: боротьба з вторинними бактеріальними інфекціями і ослаблення запального ефекту, зумовленого цитокінами, що продукуються Т-лімфоцитами і моноцитами. Тому раціональним буде вибір препаратів, здатних впливати на обидві ці ланки з урахуванням балансу їхньої ефективності й безпеки. До них належать фторхінолони і тетрацикліни. Препарати групи фторхінолонів, такі як моксифлоксацин, демонструють ширший антимікробний спектр, що охоплює більшість грамнегативних патогенів, метицилін-резистентний *S. aureus*, *S. pneumoniae* та атипів збудників. Протизапальна дія фторхінолонів є додатковою перевагою, яка визначає вибір на їх користь як засобів емпіричної терапії.

Імовірно, реальний внесок бактеріальних копатогенів у поточній пандемії не буде визначено. Швидше за все, захворюваність варіюватиме залежно від профілів МЛС установ і політики інфекційного контролю, тому для емпіричної АБТ важливо вибирати препарат із широким спектром дії, із подальшим переведенням на етіологічну терапію після виявлення збудника і його чутливості, щоб уникнути розвитку

антибіотикорезистентності та активації опортуністичних інфекцій.

Висновки

Незважаючи на відсутність на сьогодні ранніх мікробіологічних даних у пацієнтів із пневмонією, які страждають на COVID-19, емпіричне використання антибіотиків, із урахуванням ризиків розвитку вторинної бактеріальної інфекції, є дуже важливим. Рекомендації зі старту і схем АБТ поки немає, тому зусилля ASP мають зосереджуватися на виборі антибіотиків із комбінованою ефективністю *in vitro*, із відповідним спектром активності (проти ранньої або більш пізньої госпітальної пневмонії), протизапальними ефектами й імунною модуляцією. Такими антибіотиками є препарати

групи фторхінолонів, зокрема моксифлоксацин. Вони виявляють найвищу активність *in vitro* проти респіраторних патогенів, а резистентність штамів позалікарняних респіраторних патогенів до нових фторхінолонів розвивається повільно або взагалі не розвивається. Фторхінолони III-IV покоління отримали назву респіраторних завдяки високій активності до бактеріальних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Але крім ефективного лікування важливо забезпечити загальну безпеку для пацієнта (ризик розвитку опортуністичних інфекцій і резистентності, побічні реакції, порушення мікробіому).

Реферативний огляд статті Ellie J.C. Goldstein et al. Antimicrobial Management of Respiratory Infections in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Patients: Clinical and Antimicrobial Stewardship Programs Conundrums, Open Forum Infectious Diseases, 2020.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію див.: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/11/ofaa517/5940521>

Довідка ЗУ

Ефективним і доступним препаратом моксифлоксацину на українському фармацевтичному ринку є Тімокси® виробництва компанії «Алкалоїд АД Скоп'є» (Македонія) — «респіраторний» фторхінолон IV покоління з бактерицидною дією. Концентрація препарату при накопиченні в клітинах-мішенях багаторазово перевищує мінімально інгібуючі рівні, що забезпечує високу ефективність, у тому числі ерадикацію внутрішньоклітинних збудників. Ще однією унікальною особливістю препарату Тімокси® є його активність щодо 97% відомих анаеробів на відміну від інших препаратів цієї групи. Також він ефективний щодо збудників, резистентних до β-лактамних антибіотиків і макролідів, і добре себе зарекомендував для емпіричної терапії респіраторних інфекцій.



ТІМОКСІ

Моксифлоксацин

НАДІЙНИЙ ВИБІР

Дозування

1 x 400 мг

раз на добу

ТІМОКСІ

Склад: моксифлоксацин, 1 таблетка, містить моксифлоксацину 400 мг; формозолоніксил.

Лікарська форма. Таблетки, вагриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи фторхінолонів. Код АТХ J01M A14.

Фармакологічні властивості.
Механізм дії. Моксифлоксацин — 8-метоксифторхінолонний засіб із широким спектром бактеріцидної дії.

Клінічні характеристики.
Лікування. Лікування нижчеозначених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років.
- Гострий бактеріальний синусит.
- Запалення хронічного обструктивного захворювання легень.
- Негоспітальна пневмонія.
- Залповне захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня.

Спосіб застосування та дози. Дозування (Лікування). Рекомендуються приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу. Давальська форма: - запалення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт, — 5-10 днів.

- негоспітальна пневмонія — 10 днів;
- гострий бактеріальний синусит — 7 днів;
- залповне захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня — 14 днів.

Діти. Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Упаковка. По 7 таблеток у блистері.

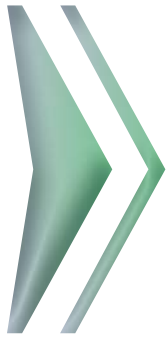
Виробник. АЛКАЛОЇД АД Скоп'є

Місце знаходження виробника. Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія



РПМ/17582/01/01/Н/Макс МЗ №134 від 26.01.2021. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із COVID-19: на підставі доказів



Одним із провідних факторів патогенезу COVID-19 є розвиток надмірної запальної реакції, більш відомої як цитокиновий шторм, що розглядається сьогодні як основна причина розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності. Ці ускладнення розвиваються раптово та часто зумовлюють летальні наслідки. Отже, пригнічення цитокинового шторму треба вважати важливим засобом профілактики тяжких ускладнень COVID-19 та порятунку життя пацієнтів. До препаратів, що здатні ефективно інгібувати надмірну запальну відповідь, належать кортикостероїди (КС), тому вони викликають неабиякий інтерес науковців як потенційно ефективний засіб лікування нової коронавірусної хвороби. Попередні результати використання КС при COVID-19 обнадіюють, проте необхідно мати більше даних. У цій статті розглянемо дані клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів щодо ефективності та безпеки використання системних КС при COVID-19, а також їхнє місце в міжнародних і вітчизняних клінічних рекомендаціях із лікування COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, кортикостероїди, системні кортикостероїди, клінічні рекомендації, клінічні протоколи, клінічні настанови

Під час епідемії SARS у 2003 році КС були основним засобом модуляції імунної відповіді; їх призначення часто супроводжувалося поліпшенням стану пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, зниженням температури, зменшенням інфільтрації в легенях і поліпшенням оксигенації (Chen R. et al., 2006). Ретроспективні дослідження на пацієнтах із тяжким перебігом SARS виявили, що призначення КС таким хворим значно знижувало рівень смертності та зменшувало тривалість госпіталізації. Крім того, у цій групі пацієнтів рідше з'являлися вторинні інфекції та інші ускладнення.

Недивно, що першими про ймовірну користь КС безпосередньо при COVID-19 заявили китайські вчені, вивчивши ретроспективно когорту з 200 пацієнтів за грудень-січень 2019 року (Chan E. et al., 2020). Дослідники дійшли висновку, що лікування метилпреднізолоном може бути корисним у пацієнтів, в яких розвивається ГРДС. Дещо пізніше були опубліковані результати ще двох ретроспективних досліджень.

Виявилось, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які отримували метилпреднізолон у дозі 1-2 мг/кг протягом 5-7 днів внутрішньовенно, рідше потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Тривалість перебування у відділенні реанімації при застосуванні метилпреднізолону також була значно коротшою (8 проти 15 днів відповідно). Крім того, у цих пацієнтів спостерігалось швидше зниження С-реактивного білка (ЦРБ) й інтерлейкіну-6 (Wu C. et al., 2020; Zhou W. et al., 2020).

Одноцентрове ретроспективне когортне дослідження, проведене в університетській клініці Мадриду (Іспанія), продемонструвало зменшення внутрішньолікарняної летальності на 41,8% серед хворих на COVID-19, яким призначали метилпреднізолон (проти лікування без стероїдів), при цьому летальність помітно не відрізнялася між різними схемами введення: метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на добу і в режимі пульс-терапії (Fernandez-Sruz A. et al., 2020).

Однак відомо, що КС пригнічують імунітет і спричиняють активацію будь-якої інфекції, у тому числі вірусної. Досить серйозним аргументом проти можливого застосування КС при вірусних інфекціях є результати систематичного огляду та метааналізу китайських авторів, коли КС призначали пацієнтам із вірусною грипозною пневмонією. Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із грипозною пневмонією прийом КС пов'язаний із більш високою смертністю (Ni Y. et al., 2019).

Донині немає чітких висновків, що лікування КС пацієнтів з COVID-19 зумовлює збільшення смертності; утім вважається недоцільним рутинне призначення цих препаратів на ранніх стадіях захворювання та в разі його легкого перебігу.

Ситуацію прояснили результати восьми рандомізованих контрольованих досліджень (n= 7184), в яких оцінювали лікування системними КС (проти звичайного лікування при COVID-19), а також аналізували дані про смертність за підгрупами (тяжкий або нетяжкий перебіг COVID-19). У найбільшому дослідженні оцінювали ефекти дексаметазону 6 мг

1 р/день (перорально чи внутрішньовенно) протягом 10 днів у 6425 госпіталізованих пацієнтів у Сполученому Королівстві (2104 були рандомізовані на дексаметазон, а 4321 – на звичайний догляд). На момент рандомізації 16% отримували інвазивну механічну вентиляцію легень або екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО); 60% отримували лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без неї); 24% не отримували нічого. Дані семи інших досліджень включали 63 пацієнтів не в критичному стані та приблизно 700 хворих із критичним перебігом захворювання. Приблизно 80% із них перебували на ШВЛ; приблизно половина була рандомізована для отримання кортикостероїдної терапії.

Схеми КС включали метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год упродовж 3 днів, згодом 20 мг кожні 12 год протягом 3 днів (GLUCOVID); дексаметазон 20 мг щодня протягом 5 днів із подальшим призначенням у дозі 10 мг щодня – 5 днів (два випробування, DEXA-COVID, CoDEX); гідрокортизон 200 мг щодня впродовж 4-7 днів, потім 100 мг щодня – 2-4 днів, згодом 50 мг щодня – 2-3 дні (CAPE-COVID) (12); гідрокортизон 200 мг/день – 7 днів (REMAP-CAP); метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год – 5 днів (SARI).

Сім випробувань були проведені в окремих країнах (Бразилія, Китай, Данія, Франція, Іспанія), тоді як REMAP-CAP було міжнародним дослідженням (набір у 14 європейських країнах, Австралії, Канаді, Новій Зеландії, Саудівській Аравії та Великій Британії).

Результати метааналізу продемонстрували, що призначення КС (дексаметазону, метилпреднізолону) асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин на 28-й день після рандомізації. Показник

нижчої смертності пацієнтів із критичним перебігом COVID-19, які лікувалися глюкокортикоїдами (ГК), не залежав від дози, застосування ШВЛ, віку, статі, а також тривалості захворювання на момент рандомізації.

Отримані результати стали основою багатьох міжнародних клінічних настанов і протоколів із лікування COVID-19.

Оскільки у вищезазначених дослідженнях найчастіше призначали дексаметазон і метилпреднізолон, ці препарати найчастіше згадуються в клінічних протоколах з лікування COVID-19. Звичайно, можна застосовувати й інші КС, але докази їхньої ефективності в лікуванні COVID-19 є менш надійними. Сьогодні ще триває порівняльне дослідження ефективності дексаметазону і метилпреднізолону при помірному й тяжкому COVID-19 (NCT04603729).

Поки питання про дозування КС не є остаточно вирішеним. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) та інші організації на підставі дослідження RECOVERY рекомендують використання низьких доз КС. Розглянемо детальніше, яке місце посідають КС відповідно до міжнародних настанов.

Клінічний протокол «MATH+» Eastern Virginia Medical School (США), 27 грудня 2020 року

«MATH+» є стратегією раннього втручання для будь-якого госпіталізованого пацієнта з COVID-19 з утрудненим диханням, спрямованою на активне пригнічення гіперзапалення з метою зменшення потреби в ШВЛ і підвищення виживаності. «MATH+» передбачає ранній початок призначення метилпреднізолону, вітаміну С і гепарину – з моменту госпіталізації пацієнта (рис.).

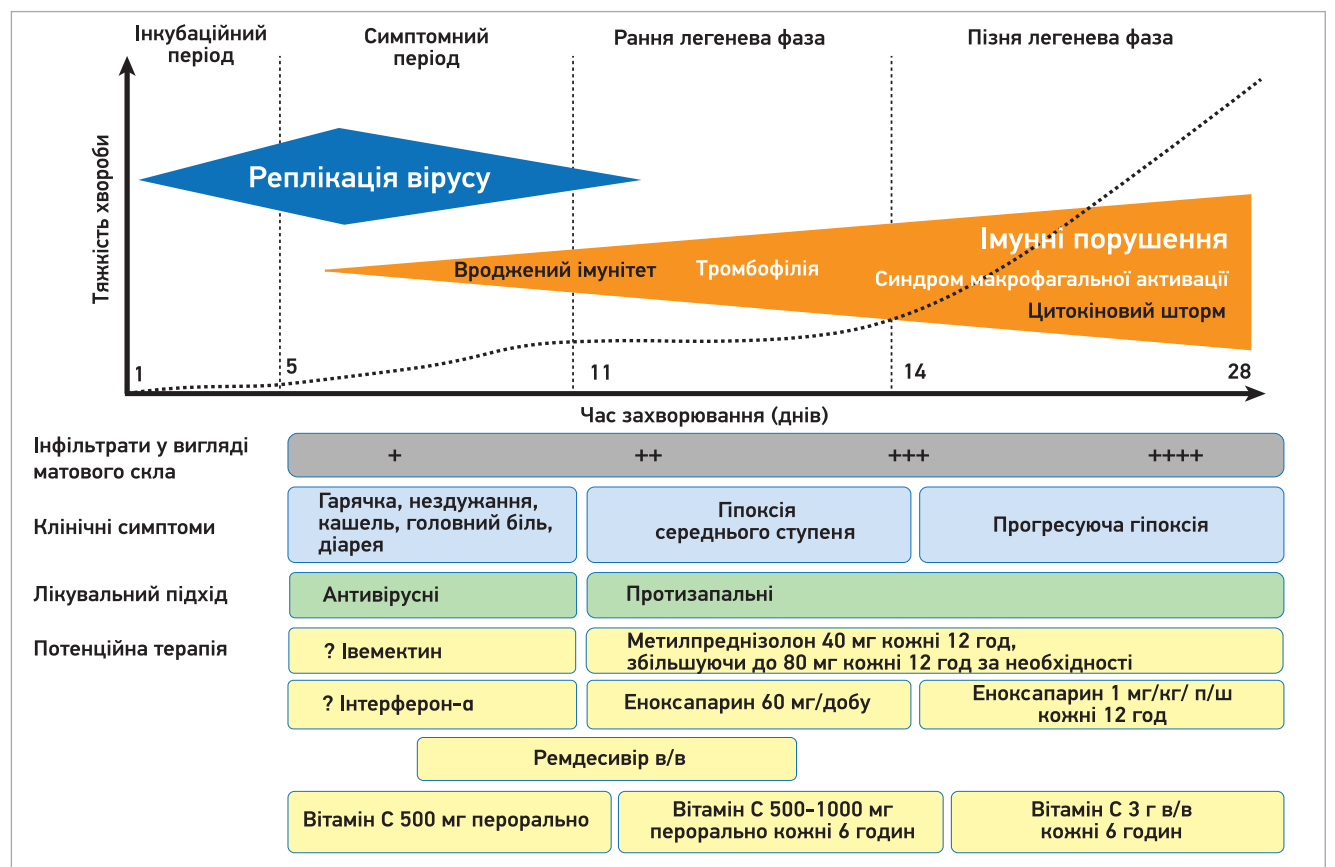


Рис. Типовий перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

Результати дослідження RECOVERY надають остаточно та однозначні докази життєзберігальних переваг використання КС у пацієнтів із COVID-19. Необхідно визнати, що КС – це єдина терапія, яка доведено зменшує смертність у таких пацієнтів. Автори протоколу вважають, що метилпреднізолон є КС вибору для лікування COVID-19. Користь метилпреднізолону в поліпшенні функції дихання, зменшенні залежності від апарату ШВЛ і смертності була підтверджена в низці досліджень.

Пацієнти з легкими симптомами

Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год; збільшити до 80 мг, а потім 125 мг кожні 12 год у пацієнтів із прогресуючими симптомами та збільшенням рівня ЦРБ.

Пацієнти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії

Навантажувальна доза метилпреднізолону 80 мг, потім 40 мг кожні 12 год щонайменше протягом 7 днів і до виписки з відділення інтенсивної терапії (ВІТ). У пацієнтів зі збільшенням рівня ЦРБ або погіршенням клінічного статусу збільшити дозу до 80 мг кожні 12 год (потім 125 мг кожні 12 год), потім зменшуйте дозу відповідно.

Може знадобитися пульс-терапія метилпреднізолону у дозі 250-500 мг/добу.

Припинення прийому метилпреднізолону слід проводити повільно протягом 2 тиж після закінчення прийому кисню для запобігання рецидиву.

Клінічне ведення пацієнтів із COVID-19:

жива клінічна настанова МОЗ України (2021 рік)

За основу цієї клінічної настанови обрано настанову ВООЗ Clinical management of COVID-19: interim guidance (27.05.2020), яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні. Згідно з нею кортикостероїдна терапія при COVID-19 має базуватися на такій рекомендації: відмовитися від рутинного застосування системних КС для лікування вірусної пневмонії.

Також авторами були зроблені такі примітки:

- Через недостатню ефективність і потенційну шкоду варто уникати застосування КС на регулярній основі, якщо тільки вони не призначені з іншої причини. Такими причинами можуть бути загострення астми або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок або ГРДС; для окремих пацієнтів потрібно проводити аналіз співвідношення користі/ризиків.

- Надана умовна рекомендація про застосування КС для всіх пацієнтів із сепсисом (у тому числі із септичним шоком).

- ВООЗ рекомендує призначати антенатальну кортикостероїдну терапію жінкам на терміні від 24-го до 34-го тижня вагітності з ризиком передчасних пологів, якщо немає клінічних ознак інфекції в матері і є можливості для надання адекватної допомоги при пологах і належного догляду за новонародженим. Однак у вагітних із легким перебігом COVID-19 клінічні переваги антенатальної кортикостероїдної терапії можуть переважувати ризики потенційної шкоди для матері.

Рекомендації з лікування та ведення пацієнтів із COVID-19 (2 грудня 2020 року)

Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America, IDSA)

Рекомендація 4. Щодо госпіталізованих пацієнтів у критичному стані з COVID-19 керівна група IDSA рекомендує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – наполеглива рекомендація, помірною достовірністю доказів).

Якщо дексаметазон недоступний, можуть застосуватися еквівалентні добові дози альтернативних ГК. Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути застосована, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/добу є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти в критичному стані – хворі, які перебувають на ШВЛ та ЕКМО. Критичний стан включає

дисфункцію внутрішніх органів (спостерігається в разі сепсису / септичного шоку). При COVID-19 найчастіше розвивається ГРДС як форма дисфункції внутрішніх органів.

Рекомендація 5. Щодо госпіталізованих пацієнтів із тяжким (але некритичним COVID-19) керівна група IDSA пропонує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – умовна рекомендація, помірною достовірністю доказів).

Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути призначена, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/добу є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти з тяжкою хворобою – це хворі зі $SpO_2 \leq 94\%$ у провітрюваному приміщенні, зокрема пацієнти, які отримують додатковий кисень.

Рекомендація 6. Щодо госпіталізованих пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19 без гіпоксемії, що потребує додаткового кисню, керівна група IDSA висловлюється проти використання ГК (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

Пацієнт із нетяжкою хворобою – пацієнт зі $SpO_2 > 94\%$, який не потребує додаткового кисню.

Кортикостероїди для вагітних або жінок, які годують груддю

Австралійські національні рекомендації для осіб із COVID-19 (3 грудня 2020 року)

➔ Рекомендовано

Застосовуйте дексаметазон 6 мг щодня внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів вагітним або жінкам із COVID-19, які годують груддю, які отримують кисень (у тому числі пацієнткам, яким проводять механічну вентиляцію легень).

➔ Умовна рекомендація проти

Не використовуйте регулярно дексаметазон (або інші КС) для лікування COVID-19 у вагітних або жінок, які годують груддю, які не потребують кисню.

Жива настанова ВООЗ.

КС при COVID-19 (2 вересня 2020 року)

Група експертів надала дві рекомендації: наполегливо щодо системної (внутрішньовенної або пероральної) терапії КС протягом 7-10 днів у пацієнтів із тяжкими та критичними станами при COVID-19, а також умовну рекомендацію не застосовувати кортикостероїдну терапію в пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19.

Рекомендація 1. Рекомендуємо системні КС проти незастосування системних КС для лікування пацієнтів із тяжким і критичним COVID-19 (наполеглива рекомендація, заснована на помірних даних про достовірність).

Члени групи також зазначили: з огляду на очікуваний вплив системних КС на зниження смертності, більшість пацієнтів не відмовляються від їх застосування, щоб уникнути несприятливих явищ, які, як вважають, виявляються менш важливими для більшості пацієнтів, ніж смерть. На відміну від нових препаратів, запропонованих для COVID-19, клініцисти мають великий досвід застосування системних КС.

Рекомендація 2. Рекомендуємо не застосовувати КС в лікуванні пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19 (умовна рекомендація, заснована на доказах низької достовірності).

Ця рекомендація поширюється на пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання (незалежно від статусу їх госпіталізації). Експертна група зазначила, що пацієнти з нетяжким COVID-19 зазвичай не потребують медичної допомоги чи респіраторної підтримки в лікарні, але в деяких випадках ці хворі можуть бути госпіталізовані лише з метою ізоляції (у такому разі їм не варто призначати системне лікування КС). Комісія дійшла висновку, що застосування системних КС не треба припиняти в пацієнтів з нетяжким COVID-19, які вже лікуються системними КС з інших причин (наприклад, хворим на ХОЗЛ або при інших хронічних автоімунних захворюваннях). Якщо клінічний стан пацієнтів із нетяжким COVID-19

погіршується (збільшується частота дихання, з'являються ознаки респіраторного дистрес-синдрому чи гіпоксемії), вони мають отримувати системні КС (див. рекомендацію 1).

Лікування та догляд за дитиною з COVID-19: особливості в педіатрії (16 грудня 2020 року) Федеральний дослідницький центр Sciensano, Бельгія

➔ Глюкокортикоїди

У дітей, які потребують кисневої терапії без необхідності проведення неінвазивної вентиляції, застосування ГК варто розглядати в кожному конкретному випадку (особливо в разі швидкого погіршення стану, наявності факторів ризику чи за підвищення маркерів запалення). При гострій інфекції ГРВІ-CoV-2 ГК зазвичай не рекомендують дітям, які потребують лише кисню з низьким потоком. Хоча дексаметазон переважно застосовується у ВІТ для дорослих, недостатньо даних, щоб зробити твердження про тип КС, що застосовуються (здебільшого в дітей). Однак ВООЗ рекомендує еквівалентні дози інших ГК (табл.).

ГК	Доза
Дексаметазон	0,15 мг/кг перорально, внутрішньовенно чи через назогастральний зонд (NGS) 1 р./день, максимальна доза 6 мг упродовж 10 днів
Метилпреднізолон	1 мг/кг перорально чи через NSG 1 р./день, максимальна доза 40 мг, наприклад протягом 10 днів; 0,8 мг/кг внутрішньовенно 1 р./день, максимальна доза 32 мг протягом 10 днів
Гідрокортизон	новонароджені: 0,5 мг/кг внутрішньовенно 2 р./день упродовж 7 днів з подальшим введенням 0,5 мг/кг внутрішньовенно 1 р./день протягом 3 днів; віком ≥ 1 міс: 1,3 мг/кг внутрішньовенно 8 год (максимальна сумарна доза на добу становить 150 мг)

За даними Державного реєстру лікарських засобів від 17 грудня 2020 року (<http://www.drlz.com.ua>), КС (дексаметазон, метилпреднізолон, гідрокортизон) зареєстровані в Україні, зокрема, для системного застосування, в тому числі у високих дозах, для лікування патологічних станів, які потребують ефективної й швидкої дії гормону із сильною протизапальною й імуносупресивною дією. Зауважимо, що COVID-19 відсутня серед показань в інструкціях для медичного застосування. Водночас у наведених вище іноземних джерелах застосування КС розглядається як лікування поза інструкцією або симптоматичне.

- Дексаметазон: рекомендована середня початкова добова доза для внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення – 0,5-9 мг/добу (за необхідності можна збільшити). Початкові дози препарату необхідно застосовувати до появи клінічної реакції, згодом дозу треба поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективною.

- Метилпреднізолон (як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю) рекомендований у дозі 30 мг/кг маси тіла при введенні внутрішньовенно протягом щонайменше 30 хв. Дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 год упродовж 48 год залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Початкову дозу до 250 мг (включно) потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хв, а дози, які перевищують 250 мг, необхідно вводити впродовж щонайменше 30 хв. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану.

- Терапію КС застосовують як допоміжну, оскільки вона не замінює традиційну.

Підготував В'ячеслав Килимчук

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

Склад: діюча речовина: bedaquiline fumarate; 1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.

Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів та підлітків (віком від 12 до 18 років і вагою не менше 30 кг), якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози. Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 12 років або вагою менше 30 кг ще не встановлені. Дані відсутні.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань фази IIb (як контрольованих, так і неkontrolьованих), за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу.

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази I та фази IIa у дорослих пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року та змін до реєстраційного посвідчення, затверджених наказом МОЗ України від 22.02.2021 р. №302.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2; тел. (044) 498 08 88, факс (044) 498 73 92.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних освітніх заходах.

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, яку затверджено і яка діє на території відповідної країни.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



Нові можливості терапії хіміорезистентного туберкульозу: міжнародний і національний досвід

13-16 вересня 2021 року на порталі National TB Hub у режимі онлайн відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний і національний досвід». Спікерами заходу були управлінці й експерти міжнародного і національного рівня з питань туберкульозу (ТБ) в дорослих і дітей, ВІЛ/СНІДу, коронавірусної хвороби та інших інфекційних і неінфекційних захворювань легень; клініцисти; фахівці лабораторної служби; представники асоціацій і благодійних організацій і партнерських міжнародних організацій.

Під час конференції було розглянуто безліч важливих питань, зокрема рекомендації ВООЗ щодо застосування нових методів діагностики й лікування ТБ, результати досліджень впровадження і особливостей коротких протоколів лікування новими препаратами в пацієнтів із різним профілем резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), а також український досвід реорганізації протитуберкульозної (ПТБ) служби, можливості пацієнтоорієнтованого підходу до лікування і соціального супроводу хворих. Пропонуємо увазі читачів огляд доповідей, які стосуються низки зазначених вище проблем.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із множинною лікарською стійкістю, туберкульоз із широкою лікарською стійкістю, лікування мультирезистентного туберкульозу, короткостроковий режим лікування, бедаквілін.



Свою доповідь «Індивідуалізовані режими лікування: показання, особливості призначення антимікобактеріальної терапії (АМБТ), безпосередні та віддалені результати» аудиторії представила завідувач відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фізіотриї і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України; м. Київ), голова

організації конференції, доктор медичних наук Наталя Анатоліївна Литвиненко.

— Настала ера застосування нової АМБТ, і 2020 року ВООЗ опублікувала цілий перелік рекомендацій із менеджменту хворих на ТБ. 4-й модуль цих рекомендацій присвячений саме лікарсько-стійкому ТБ (ЛС-ТБ).

Три глобальні зміни в лікуванні ТБ з множинною ЛС (МЛС-ТБ) і широкою ЛС (ШЛС-ТБ) — МЛС/ШЛС-ТБ-2020, впроваджені в НІФП ім. Ф.Г. Яновського в 2021 році*

1. Для хворих на МЛС-ТБ (без резистентності до фторхінолонів): рекомендований новий пероральний короткостроковий режим лікування (КРЛ) тривалістю 9-11 міс (у КРЛ ін'єкційний препарат замінено на бедаквілін), який може бути застосований без оперативних досліджень.

2. Для хворих на МЛС-ТБ із резистентністю до фторхінолонів: рекомендовано новий повністю пероральний 6-9-місячний модифікований КРЛ (МКРЛ для ШЛС-ТБ), який необхідно застосовувати лише в умовах оперативних досліджень.

3. Розширення можливостей індивідуалізованих режимів:

- використання бедаквіліну впродовж більш як 6 міс, одночасне використання бедаквіліну і дельаманіду;
- застосування бедаквіліну під час вагітності.

Перше покрове впровадження бедаквіліну в Україні можна розглянути на прикладі бази НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (2016-2021 рр.).

Україна проходила цей шлях разом із партнер-проектom Challenge TB, який у 2016 р. завіз у країну бедаквілін для 200 курсів. Препарат на той момент не був зареєстрований, і пацієнти отримували лікування в самому інституті. Перший хворий розпочав лікування в рамках проекту в липні 2017-го. Із липня по січень 2018 року розпочали лікування 193 хворих із різних областей. Виліковність становила 94%, і на момент проведення конференції в жодного пацієнта не було зареєстровано рецидиву.

На базі клініки НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України і Дніпропетровської області було проведено спостережене дослідження скорочення загальної тривалості індивідуалізованих режимів до 12-14 міс (2016-2021 рр.). У рамках дослідження діагностика була вдосконалена шляхом фенотипування і генотипування. Більшість хворих проводили повний алгоритм обстеження для виявлення резистентності до основних антимікобактеріальних препаратів (АМБП) 1-2-го ряду, бедаквіліну, дельаманіду і лінезоліду (GeneXpert + GenoTypeII + К/фТМЧ). Також проводили діагностику легневих змін за даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК).

Досвід НІФП ім. Ф.Г. Яновського в удосконаленні лікування

- Призначення всім хворим не менш ніж 4 ефективних АМБП протягом перших 6 міс, із наступним продовженням лікування не менш ніж трьома АМБП (у тому числі бедаквіліном).
- Продовження прийому бедаквіліну понад 6 міс більш як у 75% хворих.
- Додавання до індивідуалізованих режимів дельаманіду (із грудня 2019-го).

• Скорочення загальної тривалості індивідуалізованих режимів у середньому до 12-13 міс і призначення всім хворим бедаквіліну впродовж усього основного курсу (ОК) АМБТ.

Удосконалення моніторингу лікування: контроль динаміки для всіх пацієнтів — за даними КТ ОГК (на 6-му місяці і в кінці лікування — для оцінки необхідності призначення хірургічного лікування); повний набір мікробіологічних і лабораторно-інструментальних методів моніторингу.

Удосконалення активного фармаконагляду: реєстрація побічних реакцій (ПР) виключно через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду (АІСФ); раннє виявлення ознак ПР і сучасне повноцінне лікування.

Удосконалення соціального супроводу, пацієнтоорієнтований підхід: відеодот із 2017 року і партнерські відносини з хворими на ТБ; всебічна психологічна підтримка осіб із ТБ за сприяння громадських організацій і соціальних служб.

За даними дослідження, що їх було проведено на базі ДУ «Національний інститут фізіотриї і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» на сьогодні лікування отримали 566 хворих, ефективність лікування становила >86% із дуже малою часткою невдач, що є дуже хорошим результатом з урахуванням того, що понад 80% пацієнтів із цієї когорти — хворі з ШЛС в різних варіаціях. Таким чином, майбутнє за КРЛ — до 12 міс за рахунок подовження прийому нових препаратів протягом усього курсу терапії.

Для індивідуалізованого режиму лікування було відібрано хворих, які раніше отримували АМБП другого ряду, страждають на генералізований/дисемінований процес, контактували з хворими на ШЛС-ТБ, а також мають критерії виключення Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid (BPaL). На стандартну терапію переводили пацієнтів, в яких через 6 міс зберігалися вогнища розпаду, розширений деструктивний процес, бактеріовиділення. У загальній когорти хворих результату «вилікування» і «лікування завершено» досягли 450 хворих, яких розподілили на групи порівняння: ОК АМБТ 12 міс (366 дб; n=191); ОК АМБТ 13-16 міс (367-480 дб; n=177); ОК АМБТ — ≥17 міс (≥481 доба; n=82).

Терміни припинення бактеріовиділення на КРЛ становили в середньому 43,8±2,0 доби в переважній більшості досліджуваних проти 50,4±3,8 доби при стандартному режимі терапії. У віддаленому періоді серед осіб, які одужали або завершили лікування, помер 1 пацієнт (причина невідома і ймовірно не пов'язана з ТБ) і у 2 відбувся рецидив (підозрілі реактивації, без бактеріовиділення, можливо, пов'язані з ковідною інфекцією).

Висновки

- Результати лікування хворих — дуже високі (майже 90% успішного лікування).
- Бактеріовиділення припинилося в середньому через 1,5 міс від початку лікування в більшості випадків.
- Продовжували лікування понад 12-14 міс частіше на перших етапах впровадження, коли досвід застосування КРЛ був ще невеликим.
- На сьогодні переважна більшість хворих лікується впродовж 12 місяців.



У своїй доповіді «Найкращі практики адміністративних рішень на рівні регіону, вплив на виявлення та лікування ТБ та ко-інфекції» регіональний експерт департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської обласної держадміністрації за напрямом «Фтизіотриї», генеральний директор КП «ДОКЛПО «ФТИЗИАТРИЯ» ДОР», асистент кафедри фізіотриї ДЗ «Дніпропетровська

медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталя В'ячеславівна Гранкіна на прикладі одного регіону показала успішність реорганізації ПТБ служби з її удосконаленням.

— У Дніпропетровській області захворюваність на ТБ і поширеність ко-інфекції перевищують загальний показник по країні на 30-50%. Кожен 3-й хворий на ТБ — ВІЛ-інфікований, 60% пацієнтів — із бактеріовиділенням. Уперше за довгий час у 2020 р. відбулося значне зниження кількості виявлених хворих, особливо серед дітей і підлітків, що пов'язано насамперед із пандемією і низьким охопленням пацієнтів. Цей факт змусив прийняти низку важливих адміністративних рішень.

На початковому етапі довелося зіткнутися з великим ліжковим фондом у складі різних тубдиспансерів, санаторіїв і центрів, із низькою залученістю сімейних лікарів, соціальних служб і громадських організацій, що було асоційоване з цілим переліком проблем, як-от: значна амортизація будівель тубдиспансерів, частина з яких перебуває в аварійному стані; невідповідність ключовим вимогам інфекційного контролю; економічна неефективність однопрофільних установ із вузьким спектром послуг; відсутність енергозберігальних і сучасних діагностичних технологій; роздутий ліжковий фонд; неефективна робота диспансерно-поліклінічних установ; тривала необгрунтована госпіталізація соціально неадаптованих осіб; кадровий дефіцит кваліфікованих фахівців.

Відповідно до формули, наданої ВООЗ, була розрахована реальна потреба в ліжковому фонді — вона становила 400 ліжок. Перші реорганізаційні кроки були зроблені в 2018 р., і до 2021 року мета була досягнута. До початку 2022 року ліжковий фонд планується скоротити до 280 ліжок. У 2019 р. країна отримала план стратегії розвитку ПТБ допомоги. Із 2020 року в Україні стартувала програма медичних гарантій у повному обсязі, тому трансформація триває відповідно до вимог міжнародного співтовариства.

Що зроблено

- Рішенням обласної координаційної ради схвалено регіональну стратегію розвитку системи ПТБ допомоги населенню Дніпропетровської області.
- На рівні Дніпропетровської обласної ради затверджено регіональний план заходів щодо реалізації цієї стратегії.
- Проведено розрахунок ліжкового фонду ПТБ ліжок відповідно до рекомендацій ВООЗ для країн Східної Європи і Центральної Азії та запроваджено оптимізацію ліжок згідно з розрахунками.
- Розроблено нову модель структури ПТБ допомоги, зокрема трирівневу систему лабораторної діагностики ТБ в регіоні.
- Створено регіональній фтизіопульмонологічний центр.
- Започатковано формування мережі міжрегіональних фтизіотриїв.
- Забезпечено сталу роботу ПТБ закладів в умовах карантинних обмежень.
- Залучено до контракування за Програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я України (ПМГ НСЗУ) центри первинної медико-санітарної допомоги для проведення амбулаторного лікування і супроводу хворих на ТБ.

Перші результати виявилися вражаючими. Була забезпечена дуже розвинена структура; матеріально-технічна база, яка дала можливість законтрактувати з ПМГ НСЗУ без перехідного фінансування; стабільна робота всієї фтизіотричної служби в умовах пандемії. Були створені різні соціальні проекти, збільшена хірургічна активність. Перший етап реорганізації показав, що фінансування фтизіотричної служби може бути збільшено за рахунок платних послуг через систему субсидування. За перші 8 міс проекту фінансування зросло з 1 до 4,8%. Суворе дотримання маршруту пацієнта й лікування в умовах стаціонару лише активної фази ТБ дало можливість збільшити вчетверо кількість пацієнтів, які отримують лікування в амбулаторних умовах. Розроблені й доведені до автоматизму маршрути транспортування біоматеріалу і доставки лікарських засобів для лікування ТБ в амбулаторіях. У новій структурі фтизіотричної

* Досвід застосування бедаквіліну в НІФП ім. Ф.Г. Яновського. В Україні, згідно з Інструкцією із застосування лікарського препарату, таке призначення вважається «off-label»: Дані щодо тривалішого лікування є дуже обмеженими. Якщо застосування бедаквіліну вважається необхідним протягом більш ніж 24 тиж для ефективного лікування, можливість тривалішого застосування можна розглядати лише у кожному окремому випадку і під ретельним наглядом щодо безпеки. Клінічні дані щодо застосування бедаквіліну у вагітних жінок є обмеженими. Як застережний захід треба уникати застосування бедаквіліну під час вагітності, за винятком випадків, коли користь від лікування перевищує ризики.

Нові можливості терапії хіміорезистентного туберкульозу: міжнародний і національний досвід

Продовження. Початок на стор. 23.

допомоги пацієнт перебуває в центрі уваги, а спектр медичних і соціальних послуг розширюється, наприклад домовленість між іншими клініками з можливістю безкоштовного консультування суміжних фахівців за допомогою телемедицини. Фахівці центру постійно підвищують свій рівень кваліфікації завдяки співпраці з провідними вітчизняними і міжнародними профільними організаціями. Перехідне фінансування дало можливість уперше за 20 років оновити все обладнання. Кошти отримані передусім за рахунок державного й обласного бюджетів, також чималу частку становили Глобальний фонд і державна субвенція (COVID-19).

Потреби громади в спеціалізованих медичних послугах

- Рання діагностика й лікування ТБ, а також інших захворювань легень, у тому числі ко-інфекції.
- Паліативне лікування, супровід і тривалий догляд за пацієнтами на термінальній стадії захворювання в стаціонарі і вдома.
- Амбулаторне лікування ТБ і поліпшення доступу до дистанційних методів лікування і спостереження.
- Хірургічне лікування ТБ та інших захворювань дихальної системи.
- Медична реабілітація в пульмонології.

Очікувані результати, які досягаються вже сьогодні

- Покращення доступу до медичної допомоги, а також її якості, розвиток пацієнтоорієнтованих підходів до надання послуг.
- Скорочення дефіциту бюджету лікарні, залучення додаткового фінансування і спрямування його на запровадження інноваційних технологій.
- Зміцнення системи інфекційної безпеки медичної допомоги.
- Підтримання запроваджених інновацій, націлених на покращення громадського здоров'я населення.
- Створення сучасного високотехнологічного багатопрофільного регіонального центру, орієнтованого на медичні і соціальні потреби пацієнтів та їхніх родин.
- Розширення спектра медичних послуг і укріплення позицій багатопрофільного медичного закладу на цільовому і суміжних ринках.
- Полегшення доступу уразливих груп населення до спеціалізованої медичної допомоги. Забезпечення гідного догляду і супроводу пацієнтів на термінальних стадіях захворювання.



Тема застосування нових ПТБ препаратів у хіміорезистентних пацієнтів отримала своє продовження в доповіді «Туберкульоз із лікарською стійкістю в дітей в Україні. Основні підходи щодо виявлення, лікування і профілактики лікарсько-чутливого та хіміорезистентного ТБ», яку представила увазі слухачів завідувач відділення дитячої фтизіатрії НІФП ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, доктор медичних наук, професор Ольга Іванівна Білогорцева.

— Не можна не зазначити той факт, що в Україні відбуваються прогресивні зміни щодо діагностики ТБ, застосування молекулярно-генетичних методів діагностики і нових препаратів для лікування, у тому числі і дітей. Проте є ще невирішені проблеми або потребують доопрацювання питання, які останніми роками набули великого значення в усьому світі.

Увага до проблеми боротьби з ТБ пов'язана насамперед із тим фактом, що завдання, передбачені ВООЗ для виконання до 2015 року, не були виконані в повному обсязі. Інструменти і підходи, що їх пропонували, вичерпали себе і не дали очікуваних результатів. Стало зрозуміло, що треба змінювати системні підходи до боротьби з ТБ. Тому багато міжнародних документів останніх років закликають:

- звернути увагу на питання дитячого ТБ, оскільки в країнах із високим тягарем ТБ інфікування МБТ відбувається ще в дитинстві, а розвитку локального ТБ можна запобігти;
- здійснювати контроль латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ);
- удосконалювати методи специфічної діагностики туберкульозної інфекції у дітей. Але немає чітких нових рекомендацій щодо вдосконалення раннього виявлення ТБ інфекції, у тому числі в популяції; інструментів контролю ЛТІ, у тому числі в популяції; профілактики ТБ.

Епідеміологічна ситуація у світі

- Діти до 14 років становлять 12% від усієї кількості хворих на ТБ у світі.
- Щороку 1,2 млн дітей захворюють на ТБ.
- У 2019 р., за оцінками, унаслідок ТБ померло 23 тис дітей.

- За розрахунками щороку від 25 до 32 тис дітей хворіють на МЛС-ТБ.

Понад 50% дітей із ТБ не виявляють (або не реєструють). Найбільша кількість дітей, яких не виявляють, — молодшого віку (65% дитячої популяції віком до 5 років).

- Лише третина дітей віком до 5 років із домашніх контактів, які потребували профілактичного лікування, отримали лікування (2019 р.).

Одним з найважливіших документів у веденні дітей, хворих на ТБ, є політична декларація високого рівня Генеральної асамблеї ООН з боротьби з ТБ (2018), яка зобов'язує діагностувати й лікувати 40 млн людей із ТБ, у тому числі 3,5 млн дітей [1]. Передбачено до 2022 року забезпечити профілактичним лікуванням не менше 4 млн дітей віком до 5 років. Для цього необхідно терміново покращити профілактику, діагностику, лікування і догляд за дітьми і підлітками, хворими на ТБ, і тими, що мають ризик розвитку захворювання. Але пандемія внесла свої корективи в ці прогнози.

Згідно зі звітом ВООЗ аналіз захворюваності і випадків рецидивів ТБ в дітей за 2019 рік виглядає так: серед 53 країн Європейського регіону Україна посідає 4-те місце за захворюваністю дітей віком до 4 років (9,4 випадку на 100 тис) і 8-ме (7,8 випадку на 100 тис) за захворюваністю дітей віком від 5 до 15 років. Захворюваність дітей віком до 4 років в Україні перевищує середньоєвропейський показник (4,8 випадку на 100 тис) майже вдвічі, дітей віком від 4 до 15 років (5,3 випадку на 100 тис) — на 43,6%.

Якщо оцінювати динаміку вперше діагностованих випадків ТБ в період із 2006 по 2020 рік, чітко простежується значуще зниження числа випадків у дорослій популяції. Водночас кількість хворих на ТБ підлітків віком до 14 років залишається стабільною лише з незначними коливаннями. А захворюваність у цій групі є індикатором захворюваності в популяції загалом, що вказує не на зниження кількості хворих на ТБ, а на погіршення їх виявлення.

Також статистичні дані стосовно суттєвого зниження захворюваності на ТБ за останні 2 роки пов'язані найперше не зі зменшенням кількості хворих, а з відсутністю належної діагностики через пандемію і реформу охорони здоров'я.

Серйозна проблема охорони здоров'я в Україні і загалом у світі — обмеження доступу дітей до скринінгового обстеження на ЛТІ, складнощі формування груп ризику в сучасних умовах, відсутність контролю ЛТІ в популяції. Зі зниженням охоплення дітей методами ранньої діагностики ТБ стрімко зростає кількість хворих 1 категорії (поширений процес із бактеріовиділенням і деструкцією) і знижується кількість пацієнтів 3 категорії (обмежені процеси без бактеріовиділення і деструкції). Також спостерігається негативний прогностичний показник — значуще збільшується кількість дітей хворих на ТБ віком до 14 років.

Величезною проблемою не лише в Україні, а й у світі є ЛС-ТБ у дітей. За даними досліджень, приблизно в 67 млн дітей є ЛТІ, унаслідок чого вони мають ризик розвитку ТБ в майбутньому, із них 2 млн інфіковані мультирезистентними штамми МБТ [2]. Медикаментозна резистентність у дітей здебільшого зумовлена первинним інфікуванням стійкими штамми МБТ, а не попередньою АМБТ, як це спостерігається в дорослих у разі неадекватного лікування і розвитку відповідних антропогенних мутацій [3, 4].

Орієнтовна кількість дітей із МЛС-ТБ в Європейському регіоні становить 2120 осіб — це 16% від загальної кількості випадків захворювання (13 500); 14,1% дітей із ЛТІ віком до 14 років інфіковані штамми МБТ з МЛС. Згідно з даними за 2020 рік, серед нововиявлених випадків ТБ у дітей віком 0-17 років 34,2% мали МЛС-ТБ, що на 11% вище проти 2019 року [5, 6]. Серед повторних випадків — 51,6% МЛС-ТБ! Треба віддати належне українським дитячим фтизіатрам, які ведуть дітей до діагнозу «виліковано», а не «лікування завершено», що забезпечує значно нижчу частоту рецидивів захворювання в дітей проти дорослої популяції.

На жаль, історія рекомендацій щодо ведення дітей із ТБ мізерна. Перше видання Керівництва для національних програм із лікування ТБ в дітей було опубліковано у 2006, а друге — у 2014 році. Із 2014 року певні рекомендації щодо ТБ в дітей і підлітків надавалися лише в загальних рекомендаціях, підготовлених у рамках Глобальної програми ВООЗ з ТБ. Але ці документи призначалися переважно для дорослих. Із часу публікації попереднього керівництва були виявлені критичні

прогалини в підходах до діагностики ТБ в дітей, оптимальної тривалості лікування дітей із нетяжким, лікарсько-чутливим ТБ, у схемах лікування ЛС-ТБ і туберкульозного менінгіту, а також в оптимальних моделях надання допомоги при ТБ в дітей і підлітків. До кінця року планується випуск Модуля 5 «Лікування туберкульозу в дітей і підлітків» (на підставі детального аналізу доказів. Резюме висновків і таблиці «докази для прийняття рішень» будуть підготовлені відповідно до методу GRADE). Але варто пам'ятати, що не всі напрями, які висвітлено в цих рекомендаціях, відпрацьовані з точки зору доказової медицини. Тому залишатиметься важливою думка експертів, передусім міжнародних. Також у згаданих рекомендаціях приділятиметься увага використанню деламаміду і бедаквіліну в дітей віком до 6 і до 3 років. Дослідження щодо застосування деламаміду в усіх вікових групах завершені в усьому світі, але стосовно бедаквіліну робота ще триває.

Рекомендовані зміни в рекомендаціях із діагностики й лікування ТБ в дітей (WHO, 2021)

На додаток до зразків мокротиння або назофарингеального аспірату треба використовувати Xpert MTEB/RIF Ultra в зразках шлункового аспірату або калу. У дітей і підлітків до 16 років із нетяжким, імовірно лікарсько-чутливим ТБ, потрібно використовувати 4-місячний (2HRZ (E)/2HR), а не стандартний 6-місячний режим (2HRZ (E) L4HR). Бедаквілін можна використовувати як частину коротшої повністю пероральної схеми лікування або в складі триваліших схем лікування. Деламамід може бути застосований як частина триваліших схем лікування в дітей і підлітків із мікробіологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом, імовірно чутливим до препаратів. Можна використовувати 6-місячну інтенсивну схему з 6HRZEo як альтернативу рекомендованому ВООЗ 12-місячному режиму з 2HRZE/10HR. Наявна наполеглива рекомендація щодо 12-місячної схеми з 2HRZE/10HR залишається незмінною.

Донедава в Україні для лікування ТБ в дітей використовували дорослі форми препаратів, що було пов'язано із цілою низкою недоліків. На сьогодні доступні три дитячі форми й очікується четверта. У світі вже є дитячі форми практично для всіх препаратів груп А і В і, частково, С. У 5-му модулі очікуються рекомендації щодо застосування цих форм.

Крім змін у рекомендаціях із лікування ТБ в дітей були представлені деякі дані з лікування лікарсько-чутливого ТБ в дорослих. Із двох схем що їх вивчали останніми роками, залишилася одна — 4-місячна, до якої входить рифапентин, ізоніазид, піразинамід і моксифлоксацин. Однак до цієї схеми можуть виникнути питання через доступність і вартість рифапентину і моксифлоксацину.

Варто зазначити, що визначення ступеня тяжкості ТБ в дітей відрізняється від такого в дорослих. Тяжке захворювання в дітей або підлітків визначають за наявністю:

- порожнини розпаду;
- двобічної локалізації процесу в легенях (незалежно від поширеності);
- бактеріовиділення;
- позалегенових форм;
- ураження більш як двох груп внутрішньогрудних лімфовузлів з одного боку або двобічного ураження внутрішньогрудних лімфовузлів;
- недостатнього харчування в анамнезі;
- імуносупресії.

З огляду на значущу економічну і психологічну складову лікування ТБ, можуть бути впроваджені децентралізовані, орієнтовані на сім'ю, інтегровані послуги. Але децентралізовані служби не замінюють централізовані або спеціалізовані служби, покликані боротися з дитячим і підлітковим ТБ, а лише доповнюють їх.

Виступи вітчизняних і міжнародних фахівців на цьому форумі дають підстави сподіватись, що настала нова ера в терапії ТБ — розроблені ефективніші та зручніші для пацієнтів усіх вікових груп схеми лікування новими препаратами, зокрема бедаквіліном, з урахуванням індивідуального підходу до кожної людини, яка хворіє на ТБ. Реорганізація протитуберкульозної служби вже принесла свої плоди і дасть можливість підвищити якість надання медичної допомоги цій когорті пацієнтів.

Література

1. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2021. License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344382>.
2. Global TB Report, 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441>.
3. Soeters M. et al. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape: the influence of HIV infection and drug resistance. S Afr Med J, 2005. 95(8): 602-606. <http://hdl.handle.net/10019.1/5499>.
4. Newton S.M. et al. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis, 2008. 8(8): 498-510. doi:10.1016/S1473-3099(08)70182-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804291>.
5. Dodd P.J. et al. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 1193-1201. doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3.
6. Knight G.M. et al. Global burden of latent multidrug resistant tuberculosis trends and estimates based on mathematical modelling. Lancet Infect Dis, 2019. 19(8): 903-912. doi:10.1016/S1473-3099(19)30307-X.

Підготувала Ірина Чумак

СР-271823

Вплив муколітичних препаратів на частоту загострення хронічного обструктивного захворювання легень

У різних версіях Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD) зазначається, що у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які не отримують інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), регулярний прийом муколітиків, таких як карбоцистеїн і N-ацетилцистеїн (НАС), може зменшувати частоту загострень і помірно покращувати стан здоров'я. Однак наявні на сьогодні дані не дають можливості реально оцінити цільову популяцію для застосування муколітичних агентів через неоднорідність пацієнтів із ХОЗЛ, які брали участь у дослідженнях, а також для застосування різних лікувальних доз і супутніх препаратів. Ураховуючи розбіжності щодо використання муколітиків у терапії стабільного ХОЗЛ у різних національних і міжнародних настановах і стратегіях, позитивний результат Кокранівського метааналізу і відсутність прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) з оцінки різних лікувальних втручань, було проведено порівняння лікування шляхом здійснення систематичного огляду й синтезу наявних клінічних даних за допомогою первинного попарного метааналізу для оцінки загального впливу муколітичних засобів на загострення ХОЗЛ, а потім – мережевого метааналізу для порівняння різних муколітичних препаратів (МП).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, загострення, муколітики, карбоцистеїн, метааналіз, GOLD.

Даний попарний і мережевий метааналіз зареєстрований у PROSPERO і проведений відповідно до положення про краші звітні елементи для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA). Крім того, це узагальнення відповідає всім елементам, рекомендованим переліком PRISMA-P 2015.

Був проведений комплексний пошук літературних даних із метою виявлення РКД, в яких оцінювався вплив муколітичних агентів на ймовірність виникнення загострення в пацієнтів із ХОЗЛ (не хронічним бронхітом), підтверджене результатами оцінки функції легень. Через сезонні коливання було запропоновано, щоб оцінка частоти загострення ХОЗЛ охоплювала період в 1 рік. Однак, зважаючи на те що частоту загострень можна успішно оцінити в дослідженнях із трьохмісячним спостереженням, до цього метааналізу увійшли РКД тривалістю шонайменше 3 місяці.

Ідентифікацію муколітичних агентів проводили відповідно до GOLD 2014, Настанови Американської колегії лікарів-фахівців із захворювань грудної клітки і Канадського торакального товариства щодо профілактики загострень ХОЗЛ. Зокрема, для пошуку муколітичних агентів використовували такі ключові слова: «амброксол», «карбоцистеїн», «ердостейн», «йодований гліцерин» і «N-ацетилцистеїн», а для пошуку хвороби – «хронічна обструктивна хвороба легень» і «ХОЗЛ». Пошук проводили в базах даних PubMed, Scopus, Embase, Google Scholar, а також у респіраторній базі clintrials.gov протягом березня 2017 року. До аналізу увійшли РКД, опубліковані англійською мовою до 31 березня 2017 р., які оцінювали ефективність пероральних муколітичних засобів щодо профілактики загострень ХОЗЛ проти плацебо.

Два рецензенти незалежно один від одного перевіряли РКД, виявлені за результатами аналізу літератури і баз даних. РКД відбирали відповідно до зазначених критеріїв і будь-яку різницю в думках щодо відповідності дослідження критеріям вирішували шляхом консенсусу.

Кінцевою точкою цього метааналізу була оцінка захисного впливу МП на частоту загострень ХОЗЛ проти плацебо. Зокрема, був встановлений зв'язок між прийомом муколітичних засобів і загостренням ХОЗЛ. Це дало можливість оцінити ймовірність загострення ХОЗЛ у пацієнтів, які отримували МП, порівнюючи з ймовірністю виникнення загострення в пацієнтів, які муколітики не отримували.

Аналіз даних

Для оцінки впливу МП на частоту загострення ХОЗЛ був проведений як парний, так і мережевий метааналіз. Цей метод передбачав переведення показників в єдину систему вимірювання (подій на людину-час) перед проведенням метааналізу даних, що привело до вищої оцінки ефекту, точності й клінічної інтерпретації результатів.

Результати парного метааналізу виражали у вигляді відношення ризиків (ВР) і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Оскільки дані серії випробувань дослідники отримували незалежно один від одного і не можна було припустити загального розміру ефекту, для виконання попарного метааналізу використовували модель випадкових ефектів, щоб

збалансувати значимість досліджень і адекватно оцінити 95% ДІ середнього розподілу впливу лікарських засобів на досліджувану змінну.

Був проведений підгруповий аналіз впливу специфічних МП, доз і якості досліджень. Дослідження високої якості визначали шляхом оцінки кінцевих точок, отриманої в результаті спільного використання інструменту Кокранівського співтовариства і оцінки за шкалою Джадада ≥ 3 . Крім того, був проведений аналіз чутливості досліджень тривалістю ≥ 1 рік проти тих, що тривали < 1 року.

Результати мережевого метааналізу виражали у вигляді відносного ефекту і 95% імовірного інтервалу (95% ІІ). Імовірність того, що лікування в групі було найефективнішим, обчислювали шляхом підрахунку пропорцій ітерацій ланцюга, в яких кожна група втручання мала найбільшу середню різницю; крім того, була визначена площа поверхні під кумулятивною кривою ранжування (SUCRA), що являє собою суму цих імовірностей. SUCRA дорівнює 100%, коли лікування є безсумнівно найкращим, і 0%, якщо лікування є безсумнівно найгіршим.

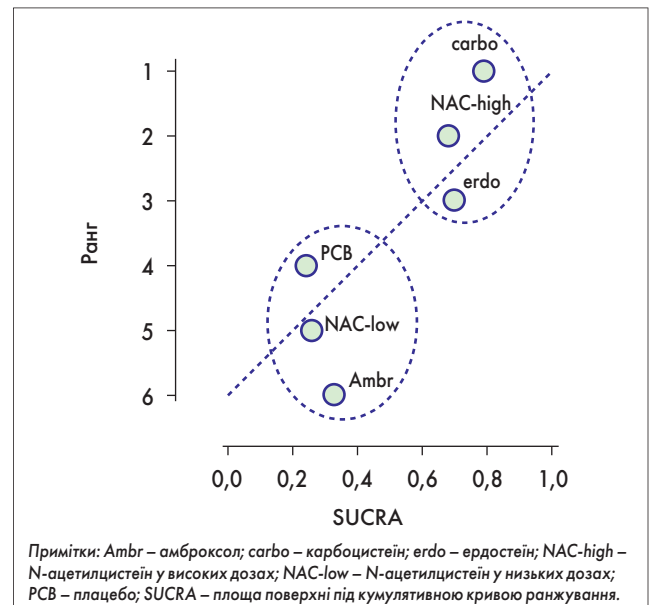
Результати, отримані від 3164 пацієнтів із ХОЗЛ (група МП – $n=1587$; група плацебо – $n=1577$) з 11 опублікованих досліджень, серед яких 6 РКД із НАС, 3 – із карбоцистеїном, 1 – з ердостейном і 1 – з амброксолом. Вісім РКД мали оцінку за шкалою Джадада ≥ 3 . Ризик системних відхилень для кожного дослідження обчислювали за допомогою узгодження оцінки за шкалою Джадада з інструментом Кокранівського співтовариства. Тривалість лікування коливалася від 16 до 156 тижнів.

Лікування МП значно знижувало ймовірність загострення ХОЗЛ, якщо порівнювати з плацебо (11 досліджень: ВР 0,51; 95% ДІ 0,39-0,67; $p<0,001$). Аналіз чутливості виявив більшу ефективність муколітичних засобів у дослідженнях тривалістю ≥ 1 рік проти коротших РКД (ВР 0,61; 95% ДІ 0,47-0,79 проти ВР 0,29; 95% ДІ 0,14-0,60 відповідно).

Карбоцистеїн, ердостейн і високі дози НАС ефективніше зменшували частоту загострень ХОЗЛ, ніж амброксол і НАС у низьких дозах.

Значення SUCRA для ефективних препаратів коливалися від 68,0 до 79,0%, із найвищим значенням для карбоцистеїну, тоді як значення SUCRA для амброксолу і низьких доз НАС були порівнянні з плацебо, що відображено в таблиці та рисунку.

Таблиця. Значення SUCRA для впливу муколітичних агентів на зменшення ймовірності загострення ХОЗЛ	
Лікування	SUCRA, %
Амброксол	33,2
Карбоцистеїн	79,0
Ердостейн	70,4
НАС, високі дози	68,0
НАС, низькі дози	26,0
Плацебо	24,0



Примітки: Ambr – амброксол; carbo – карбоцистеїн; erdo – ердостейн; NAC-high – N-ацетилцистеїн у високих дозах; NAC-low – N-ацетилцистеїн у низьких дозах; PCB – плацебо; SUCRA – площа поверхні під кумулятивною кривою ранжування.

Рис. Діаграма ранжування, отримана в результаті мережевого аналізу впливу муколітичних агентів на ймовірність загострення ХОЗЛ, в якій лікування було ранжовано відповідно до SUCRA (ранг 6 – найгірше лікування)

Висновки

Результати цього складного метааналізу демонструють, що МП ефективно захищають хворих на ХОЗЛ від загострень і що цей сприятливий ефект більший у тих, хто приймає муколітики протягом року або довше. Найефективнішими засобами виявилися карбоцистеїн (із найвищим серед оцінюваних муколітиків значенням SUCRA 79,0%), ердостейн і НАС у високих дозах (600 мг двічі на добу, що відповідає 1200 мг/добу), тоді як ні амброксол, ні НАС у низьких дозах (600 мг/добу) не зменшували ймовірності загострення ХОЗЛ проти плацебо.

Наведене узагальнення кількісних даних підтримує використання МП як додаткову терапію для профілактики загострень ХОЗЛ, особливо в пацієнтів із частими загостреннями. Ефективність МП, схоже, не залежить від ступеня бронхіальної обструкції і застосування ІГКС, відповідно, муколітики доцільно рекомендувати пацієнтам груп C і D за GOLD.

За матеріалами: Cazzola M. et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.

Підготувала Ганна Кирпач



Склад лікарського засобу Флюдітек 5%: 1 мл сиропу 5% містить 50 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; загостреннях хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активного речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; печічна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в період загострення; І триместр вагітності (у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 15 років – 2250 мг карбоцистеїну на добу за 3 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до позначки 15 мл, 3 рази на добу, переважно між прийомами їжі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzy, France. РП № UA/8082/01/02 Наказ МОЗ №1422 від 01.08.2018. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Довідка ЗУ

Карбоцистеїн – мукоактивний препарат, який має муколітичну і відхаркувальну дію. Він активує сіалову трансферазу – фермент келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, тим самим нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету, а також розриває дисульфідні містки глікопротеїнів, впливає на гелеву фазу мокротиння, відновлює в'язкість і еластичність слизу. Отже, препарат модифікує структуру слизу, що забезпечує розрідження патологічно в'язкого бронхіального секрету. Мукорегуляторний ефект зумовлений нормалізацією секреторної функції залозистих клітин, причому незалежно від їх вихідного стану. Карбоцистеїн сприяє регенерації слизової оболонки, нормалізує її структуру, зменшує число келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах, і, як наслідок, зменшує вироблення слизу. Важливо зазначити, що карбоцистеїн підвищує ефективність глюкокортикоїдної та антибактеріальної терапії запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів і знижує бронхіальну гіперреактивність (Demeds M. et al., 2005).

Фармакокінетика і безпека застосування біластину в дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою

Відомо, що:

- ✓ Біластин – антигістамінний препарат (АГП) II покоління, схвалений в Європі для лікування алергічного ринокон'юнктивіту (АРК) і хронічної кропив'янки (ХК) в дорослих (у дозі 20 мг/добу) і дітей віком ≥ 6 років (10 мг/добу).
- ✓ Онтогенна модель, заснована на даних, отриманих у дорослих і фармакокінетичному (ФК) / фармакодинамічному (ФД) моделюванні, підтвердила вибір дози біластину 10 мг/добу в дітей віком 2-11 років. У великому рандомізованому клінічному дослідженні, фаза III, було продемонстровано, що застосування біластину в дозі 10 мг/добу має профіль безпеки, подібний до такого плацебо, у дітей віком 2-11 років.

Що нового:

- ✓ Оскільки біластин схвалений в Європі для застосування в дітей віком від 6 років, це дослідження повідомляє про результати двох ретроспективних аналізів ФК даних і даних щодо безпеки в дітей віком 6-11 років.
- ✓ Аналіз ФК даних і даних щодо безпеки в дітей віком 6-11 років підтверджує придатність педіатричної дози біластину 10 мг і підтверджує, що його профіль безпеки подібний до такого плацебо.

Ключові слова: біластин, фармакокінетика, безпека, діти, алергічний ринокон'юнктивіт, кропив'янка.

Біластин – неседативний АГП II покоління, який не проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр. Схвалений в Європі для лікування АРК і ХК в дорослих і дітей віком ≥ 6 років із масою тіла ≥ 20 кг. Нещодавно біластин також був схвалений у Мексиці для використання в дітей віком від 2 років. Ефективність біластину подібна до такої інших пероральних H_1 -АГП II покоління.

ФК/ФД моделювання в дорослих здорових добровольців, доповнене безкамерним аналізом, продемонструвало лнійну кінетику біластину при оральному застосуванні в діапазоні доз від 2,5 до 220 мг. На основі онтогенної моделі з використанням даних, отриманих у дорослих, ФК/ФД моделювання підтримали вибір дози біластину 10 мг/добу в педіатричній популяції віком від 2 до 11 років, що було підтверджено в клінічному ФК дослідженні за участю дітей віком від 4 до 11 років з АРК або ХК.

Оскільки біластин схвалений в Європі для використання в дітей віком від 6 років, згадане дослідження повідомляє про результати двох ретроспективних аналізів ФК і безпеки препарату. ФК дані, отримані Vozmediano та співавт., аналізували, зфокусувавшись передусім на даних дітей віком 6-11 років. По-друге, було проведено ретроспективний аналіз результатів про безпеку використання препарату в тій самій віковій групі. Ці результати було отримано з плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження біластину в дозі 10 мг/добу для лікування дітей з АРК або ХК.

Методи дослідження

Фармакокінетичні дані

ФК дані були доступні з багатоцентрового міжнародного адаптивного відкритого повторного дослідження перорального застосування біластину в дозі 10 мг/добу в дітей віком 4-11 років з АРК або ХК (дослідження BILA-3009/PED; ClinicalTrials.gov Ідентифікатор: NCT01081574), яке було вже детально описано.

Для попереднього ФК популяційного моделювання в дітей було використано дані дітей віком 4-11 років. Цей ретроспективний аналіз фокусувався на результатах дітей віком від 6 до 11 років ($n=24$) відповідно до затверджених в Європі педіатричних протоколів.

Аналіз із використанням безкамерної моделі

Максимальну концентрацію в плазмі (C_{max}) і площу під кривою концентрації в плазмі (AUC_{0-24}) було розраховано за допомогою S-PLUS® (версія 8.2, програмне забезпечення TIBCO, м. Пало Альто, Каліфорнія, США).

Порівняння показників безкамерного аналізу в дітей і дорослих

Системну експозицію після пероральної дози біластину в дітей (10 мг/добу) і дорослих (20 мг/добу) було порівняно з використанням чисельних і графічних порівнянь, у тому числі – графіка «форест-плот» (графічне зображення результатів метааналізу у вигляді сукупності ліній, що відображають довірчі інтервали. – Ред.), для візуального визначення неоднорідності між дослідженнями. При внесенні педіатричних даних концентрацію біластину в плазмі (C_p) позначали на графіку з урахуванням часу, що минув після прийому препарату (TAD), для обліку відмінностей у графіку відбору зразків у вибірці.

У дорослих для визначення референсних діапазонів AUC_{0-24} і C_{max} було розглянуто два альтернативних підходи: прогнозований у популяції 95% довірчий інтервал (ДІ), на основі популяційної ФК моделі, розробленої на основі даних, отриманих у дорослих, і більш консервативний 95% ДІ на основі отриманих значень у безкамерному аналізі даних із 7 досліджень фази I (дослідження 459-02, 459-04 до 459-07, 459-10 і 459-11) у дорослих після прийому 20 мг біластину.

Дані щодо безпеки

Дані щодо безпеки препарату були отримані у фазі III подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами дітей віком від 2 до 11 років з АРК або ХК, що отримували біластин 1 раз на добу в дозі 10 мг ($n=260$) або плацебо ($n=249$) впродовж 12 тижнів. Усі подробиці і результати цього дослідження були опубліковані раніше.

Пацієнти вживали біластин (10 мг) або плацебо перорально один раз уранці щодня натщесерце протягом 12 тижнів. Було дозволено застосування ліків для невідкладної допомоги: місцевих протинабрякових засобів короточасної дії (очі/ніс), кортикостероїдів або АГП – для купірування симптомів АРК або місцевих кортикостероїдів короточасної дії для купірування симптомів ХК.

Первинним результатом дослідження була частка дітей із кожної групи без будь-яких побічних ефектів, що виникли впродовж періоду лікування (визначені як будь-які види несприятливих подій, які виникали протягом усього 4-місячного періоду дослідження, тобто 3 міс лікування та 1 міс спостереження), відповідно до вказівок PDCO.

Статистичний аналіз

Статистичну значущість отриманих даних було оцінено за допомогою двосторонніх тестів із показником альфа 0,05, що вважався граничним значенням для демонстрації значущості. Відсутні значення не враховували для статистичних розрахунків. Кількісні змінні описували як кількість суб'єктів, середнє значення, стандартне відхилення (СВ),

максимальне, мінімальне і квартильне значення. Якісні змінні були описані за частотою та відсотковим співвідношенням. Оцінювали вторинні категоріальні змінні за допомогою тесту хі-квадрат або точного тесту Фішера, якщо не було дотримано критеріїв відповідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Фармакокінетичні дані

Усього було отримано 88 зразків від 24 дітей віком від 6 до 11 років, що дало можливість охарактеризувати фази абсорбції, розподілу та елімінації ФК профілю препарату в цій когорті. Експозиція та максимальна концентрація в плазмі крові дітей ($n=12$, що відповідає даним дітей із багатим ФК профілем у разі вибіркового відбору проб) після отримання біластину в дозі 10 мг/добу були подібними до тих, про які було раніше повідомлено в дорослих ($n=126$), отримані із 7 клінічних досліджень після щоденного вживання біластину в дозі 20 мг (табл.). Медіана (СВ) AUC_{0-24} у педіатричній і дорослій популяції становила 1045 (381) і 1121 (387) нг·год/мл відповідно, середня C_{max} – 212,0 (123) і 232,5 (120) нг/мл відповідно. Концентрація біластину в плазмі крові дітей аналогічна концентрації, виявленій у дорослих, цілком відповідаючи варіабельності серед дорослих, ФК дані мали таку саму форму. Середнє співвідношення AUC_{0-24} та C_{max} у дітей і дорослих становило 0,93 та 0,91 відповідно. Крім того, системну експозицію і C_{max} після перорального вживання біластину в дітей (10 мг/добу) порівняли з аналогічними даними в дорослих (пероральний біластин 20 мг/добу) із використанням графіка «форест-плот» (рис.), який продемонстрував, що дитячі ФК показники повністю перебували в межах довірчих інтервалів у дорослих.

Дані щодо безпеки препарату

Дослідження безпеки препарату було проведено за участю 393 суб'єктів, яких було випадковим чином розподілено на групи для отримання біластину в дозі 10 мг ($n=202$) або плацебо ($n=191$). Середній (СВ) вік пацієнтів із групи біластину і плацебо становив 8,5 (1,6) і 8,5 (1,8) року відповідно. У групі біластину 105 (52%)

Таблиця. Підсумкові статистичні дані щодо ФК параметрів біластину, розрахованих у дорослих на основі даних, отриманих із 7 досліджень (біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу), і в дітей віком 6-11 років (біластин у дозі 10 мг 1 раз на добу) у ФК дослідженні (BILA-3009/PED)*

Параметр	Дослідження	n	Середнє арифметичне значення	Медіана	СВ	КВ	Діапазон (мін-макс)	95% ДІ
AUC_{0-24} (нг·год/мл)	Дорослі (дослідження 459-02, з 459-04 по 459-07, 459-10, 459-11)	126	1160	1121	387	33,4	491-2528	1092-1227
	Діти віком 6-11 років (дослідження BILA-3009/PED)	12	1014	1045	381	37,6	363** - 1653	798-1230
C_{max} (нг/мл)	Дорослі (дослідження 459-02, з 459-04 по 459-07, 459-10, 459-11)	126	259,8	232,5	120	46,2	83-924	239-281
	Діти віком 6-11 років (дослідження BILA-3009/PED)	12	239,2	212,0	123	51,5	61-447	170-309

Примітки: * – в аналіз було включено дані лише тих дітей, в яких були отримані повні дані щодо ФК ($n=12$); ** – мінімальна AUC, визначена в єдиної дитини і класифікована як статистичний провал; КВ – коефіцієнт варіації.

дітей були віком 6-8, а 97 (48%) – 9-11 років; у групі плацебо – 95 (49,7%) і 96 (50,3%) відповідно. У групах біластину і плацебо переважали учасники чоловічої статі (62,9 і 61,8% відповідно) і представники кавказької національності (93,1 і 92,7%). Середній індекс маси тіла (СВ) у двох групах становив 18,0 (3,5) і 18,1 (3,5) кг/м² відповідно. В учасників діагностували АРК (98,0 і 93,7%) або ХК (2,0 і 6,3%) із середнім часом із моменту встановлення діагнозу (СВ) 4,1 (2,5) і 4,0 (2,7) року відповідно.

Між двома групами не було значущої різниці в частоті виникнення

побічних реакцій під час лікування: повідомлено про 137 подій у 67,8% дітей, які отримували біластин, проти 129 подій у 67,5% пацієнтів із групи плацебо ($p=0,952$). Частка дітей із побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, у групах біластину і плацебо становила, відповідно, 5,4 і 7,9% ($p=0,337$); частка дітей із серйозними негативними явищами становила 1,0 і 3,1% відповідно ($p=0,165$), хоча жодне з них не вважалося пов'язаним із лікуванням; 1,0 та 0,5% відповідно побічних ефектів призвели до припинення лікування ($p=1,0$).

Найчастішими побічними ефектами ($\geq 5\%$) у групі біластину й плацебо були головний біль (13,4 проти 12,6%), алергічний кон'юнктивіт (9,9 проти 9,4%), кашель (8,9 проти 7,9%), назофарингіт (7,9 проти 4,7%), фарингіт (7,4 проти 6,8%), алергічний риніт (6,4 проти 10,0%), гіперпірексія (5,0 проти 10,0%) і вірусна інфекція (4,5 проти 5,2%) відповідно.

Результати ретроспективного ФК дослідження біластину в дітей віком 6-11 років з АРК або ХК узгоджуються з даними, отриманими з ширшої педіатричної популяції (віком від 2 до 11 років), що свідчить про відсутність вікової залежності ФК біластину.

Цей аналіз ФК обмежувався даними дітей віком 6-11 років, що відповідає затвердженню в Європі показанням до застосування біластину в педіатричній практиці: діти віком ≥ 6 років із масою тіла ≥ 20 кг. Педіатричні дані (у дітей 4-11 років) найкраще були описані за допомогою двокамерної моделі, аналогічній моделі, що використовується для опису ФК біластину в дорослих. Показники AUC_{0-24} і C_{max} дуже схожі в дітей віком від 6 до 11 років і дорослих, із повним перекриттям концентрації біластину в крові в дітей і дорослих; співвідношення AUC_{0-24} і C_{max} у дітей і дорослих були близькі до одиниці (0,93 і 0,91 відповідно). Ці результати підтверджують придатність дитячої дози біластину 10 мг.

Дані щодо безпеки були отримані з аналізу частини даних (у дітей віком 6-11 років), отриманих у фазі III плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження біластину в дітей віком від 2 до 11 років з АРК або ХК. Ретроспективний аналіз не виявив значної різниці в частоті побічних реакцій у дітей, які отримували біластин (у дозі 10 мг) або плацебо, найчастішим побічним ефектом в обох групах був головний біль (13,4 проти 12,6% відповідно).

Ці результати підтверджують, що в дітей біластин у дозі 10 мг має хороший профіль безпеки і переносимості, подібний до такого в плацебо. У дорослих біластин у рекомендованій дозі 20 мг має дуже хороший профіль безпеки з позитивною толерантністю, а також не спричинює седативні ефекти або кардіотоксичність.

Отже, аналіз ФК і даних безпеки біластину в дітей віком 6-11 років підтверджує придатність його педіатричної дози 10 мг і порівнянність профілю безпеки препарату й плацебо.

Реферативний огляд Monica Rodriguez et al. Pharmacokinetics and safety of bilastine in children aged 6 to 11 years with allergic rhinoconjunctivitis or chronic urticaria, European Journal of Pediatrics, 2020.

Підготувала Христина Ключківська

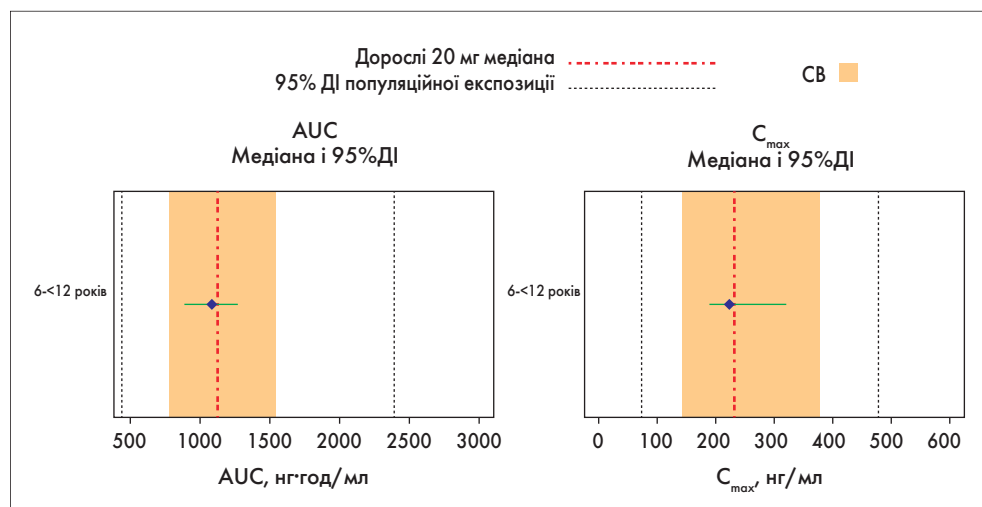


Рис. Графік «форест-плот» експозиції біластину (AUC) і C_{max} зі спостереження в дітей (віком 6-11 років) у дослідженні VILA-3009/PED після вживання 10 мг біластину і в дорослих після вживання 20 мг біластину в рамках 7 досліджень (дослідження 459-02, з 459-04 по 459-07, 459-10, 459-11). Сині крапки відображають медіани, а зелені лінії – 95% ДІ у дітей. Червона лінія й оранжева затінена ділянка відображають медіану та одне СВ в загальній популяції дорослих відповідно. Крім того, 95% ДІ популяційної експозиції, як було передбачено популяційною ФК/ФД моделлю в дорослих після застосування 20 мг біластину (435-2400 нг-год/мл – AUC і 75-475 нг/мл – C_{max}), представлено чорною пунктирною лінією



СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Наш сайт



Наша сторінка Facebook







ТАЙГЕРОН®


(левофлоксацин)


таблетки 500 мг, 750 мг



Сила тигра у боротьбі з інфекціями*



 Виробник:
«Кусум Хелтхкер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

 Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

ТАЙГЕРОН Р.П. МОЗ України № UA/9539/02/01, № UA/9539/02/02. **Склад.** 1 таблетка містить левофлоксацину гемідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12. **Показання для застосування.** Гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрити), хронічний бактеріальний простатит, інфекції шкіри і м'яких тканин. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів. Епілепсія, побічні реакції з боку сухожиль після попереднього застосування хінолонів. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, тремор. З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум у вухах. З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: задишка (диспное), бронхоспазм. З боку травного тракту: відсутність апетиту, діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, розлади травлення, здуття живота, запор. **Гепатобілярні розлади:** підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП), підвищення білірубіну. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка. З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія. З боку нирок та сечовидільної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

* Вираз «сила тигра» є метафоричним, під ним мається на увазі лікувальна властивість діючої речовини у цих дозуваннях.

1. Comparison of Pathogen Eradication Rate and Safety of Anti-Bacterial Agents for Bronchitis: A Network Meta-Analysis/Jinghua Wang, Haiyang Xu, Dunwei Wang, and Mingxian Li/Journal of Cellular Biochemistry 118:3171-3183 (2017)

Левофлоксацин забезпечує більш високий, ніж амоксицилін/клавуланат, рівень ерадикації збудників інфекцій дихальних шляхів (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*)¹

Персоніфіковане ведення пацієнтів із риносинуситом

19-22 вересня 2021 року в Одесі відбувся XIII З'їзд оториноларингологів України. Участь у цьому заході взяли понад тисячу фахівців, серед яких були й іноземні колеги українських лікарів. Представляємо вашій увазі доповідь завідувача кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Юлії Валеріївни Дєєвої, яка розповіла про особливості антибактеріальної терапії (АБТ) пацієнтів із риносинуситами.

Ключові слова: гострий риносинусит, гострий поствірусний риносинусит, антибактеріальна терапія, антибіотики, левофлоксацин.



Ю.В. Дєєва

За оцінкою Експертної комісії з боротьби з антибіотикорезистентністю (АБР) (США) у світі щороку використовують 73 млрд разових доз (майже 300 тис тон) антибіотиків (АБ). При цьому переважна більшість їх призначень в амбулаторній практиці є неправильними чи необов'язковими. Варто завжди пам'ятати, що небажані наслідки АБТ є невіддільними від їх лікувальної дії. Так, у пацієнтів можуть виникати дисбіоз, синдром кишкової диспепсії, антибіотик-асоційована діарея, медикаментозна алергія, імуносупресія, нефро-, гепато- і кардіотоксичність. Надмірне використання АБ призводить до розвитку АБР, а також до приєднання суперінфекції.

Гострі чи хронічні синусити щороку виникають у 14% населення США. Це захворювання є 5-ю за значимістю причиною призначення АБ лікарями первинної ланки (Editorial. Sinusitis and antibiotics. Lancet infect. Dis. 2012; 12 (5):355).

Оскільки немає доказів ефективності АБ у лікуванні застуди і гострого риносинуситу (ГРС) у дітей і дорослих, використання цих засобів при згаданих станах не рекомендовано. Також відсутня користь від призначення АБ у дорослих із поствірусним ГРС. Їх застосування не впливає на результат лікування чи тривалість захворювання, проте може супроводжуватися побічними ефектами.

АБ призначають окремим пацієнтам із симптомами та ознаками, притаманними гострому бактеріальному риносинуситу (ГБРС). Ефективним для лікування цієї патології є амоксицилін. Позитивна дія бета-лактамів зазвичай стає очевидною на 3-й день терапії. Незважаючи на це, групу пацієнтів із ГРС необхідно відбирати ретельно, для того щоб уникнути непотрібного прийому АБ і запобігти виникненню можливих небажаних явищ. У разі ГРС ефективність антигістамінних препаратів (АГП), назальних іригацій сольовими розчинами, а також натрію гіалуронату не доведена.

Дані щодо застосування АБ у дітей із ГБРС обмежені. Є лише два

дослідження з невеликою кількістю спостережень, в яких застосування АБ і плацебо мали зрівняні результати в дітей, хворих на ГБРС. Щоб пояснити різницю в результатах лікування дітей і дорослих з цим захворюванням, потрібні подальші дослідження. За даними EPOS 2020 (Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу і поліпів носа – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), навіть лікування хронічного РС (ХРС) антибактеріальними препаратами демонструє невисоку силу рекомендацій стосовно їх використання як у дітей, так і в дорослих.

Показання до призначення АБ пацієнтам із ГРС (Bogdan L., 2015):

- Тільки пацієнтам із передбачуваною/підтвердженою етіологією захворювання.
- У разі виникнення (інфекційних) ускладнень.
- Пацієнтам із тяжким перебігом захворювання.
- За неефективності лікування без застосування АБ (будь-якому пацієнту).

Лікування пацієнтів із неуспішним попереднім лікуванням за допомогою АБ (Rosenfeld R.M., 2015):

- Стартова терапія: амоксицилін або амоксицилін/клавуланат.
- У разі відсутності відповіді на терапію необхідно:
 - виключити альтернативні діагнози і/або ускладнення;
 - призначити амоксицилін/клавуланат (до 4,0 г/добу за амоксициліном); або
 - респіраторні фторхінолоні;
 - або
 - доксициклін;
 - або
 - кліндаміцин + пероральний цефалоспорин III покоління.
- Тривалість терапії визначають індивідуально.

Цікавим із клінічної точки зору є призначення коротких курсів представника респіраторних фторхінолонів – левофлоксацину у високих дозах. Така тактика лікування сприяє підвищенню бактерицидної активності та зменшує ризик виникнення антибіотикорезистентності. У 2008 р. FDA (Food and Drug Administration, FDA; Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) схвалило застосування левофлоксацину в дозі 750 мг/добу протягом 5 днів дітям віком ≥ 18 років. Серед показань для застосування високих доз препарату в такому режимі – негоспітальна пневмонія (НП) та ГБРС.

Доведена клінічна ефективність левофлоксацину

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні J. Wang та співавт. вивчали ефективність левофлоксацину в лікуванні НП (Wang J., 2017). Перша група (n=228) отримувала левофлоксацин у дозі 750 мг 1 раз на добу впродовж 5 днів, друга (n=229) – левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 7-14 днів (табл.).

Автори дослідження зробили висновок, що левофлоксацин – це препарат із високою ефективністю в лікуванні хворих на НП. Широкий антибактеріальний спектр, висока клінічна ефективність і хороша переносимість левофлоксацину дають можливість широко застосовувати його в терапії пацієнтів із НП як амбулаторно, так і в умовах стаціонару.

Ще в одному метааналізі порівнювали монотерапію респіраторними фторхінолонами і застосування β -лактамів як окремо, так і в комбінації з макролідами в пацієнтів із НП, які перебували в стаціонарі. Автори огляду узгальнили дані 22 РКД, в яких було проліковано приблизно 6 тис пацієнтів. Прийом левофлоксацину чи інших респіраторних фторхінолонів сприяв кращому виживанню хворих на НП, ніж застосування β -лактамів АБ – або окремо, або в комбінації з макролідами (Liu S. et al., 2019).

Високоєфективна ерадикація збудників при застосуванні левофлоксацину

У метааналізі 27 досліджень (n=9414) оцінювали рівень загальної ерадикації *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* (співвідношення шансів). Левофлоксацин виявився на 40% ефективнішим щодо ерадикації респіраторних збудників, ніж амоксицилін/клавуланатова кислота.

Дані свідчать, що в Україні частота резистентності *Streptococcus pneumoniae* до амоксициліну/клавуланату становить 3%, до левофлоксацину – взагалі відсутня (0%).

Переваги левофлоксацину:

- АБ, високоактивний щодо грамнегативних, грампозитивних (у тому числі стійких до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae*) і «атипових» збудників.
- Рекомендований у лікуванні хворих на НГП, нозокоміальну пневмонію, у разі загострення хронічного обструктивного захворювання легень, ГБРС.
- Характеризується хорошим профілем безпеки, високою біодоступністю і тканинним розподілом, що забезпечує досягнення високих концентрацій АБ у вогнищі інфекції.
- Терапію високими дозами препарату (750 і 1000 мг на добу) протягом порівняно нетривалого часу (5 днів) можна вважати варіантом поліпшення результату лікування внаслідок створення високих концентрацій препарату, підвищення комплаєнсу і мінімізації ризику розвитку лікарської стійкості.

Ще одним препаратом, який з успіхом застосовується в пацієнтів із захворюванням ЛОР-органів, є серратіопептидаза (Серрата®). Встановлено, що прийом цього препарату полегшує відходження секрету додаткових пазух і змінює реологічні властивості назального слизу в пацієнтів із ХРС (Majima Y. et al., 1990).

Після прийому Серрати в дозі 30 мг/добу впродовж 4 тиж зареєстровано статистично значуще зменшення в'язкості носового слизу.

Висновки

- ✓ Застосування АБ для лікування ГРС обмежене, тому їх варто застосовувати лише в разі тяжкого перебігу захворювання.
- ✓ Керівна група EPOS (Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу і поліпів носа – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020 не впевнена в доцільності призначення АБ дорослим пацієнтам і дітям із загостренням ХРС через дуже низьку якість доказів ефективності АБ проти плацебо.
- ✓ Застосування АБ у пацієнтів із цим захворюванням може супроводжуватися побічними проявами з боку травної і серцево-судинної систем.
- ✓ Для встановлення точного місця АБ у лікуванні пацієнтів із ГРС і ХРС необхідні подальші дослідження.

На фармацевтичному ринку України одним із представників левофлоксацину є препарат Тайгерон від Групи фармацевтичних компаній «Кусум». Препарат доступний у таблетованій формі по 500 і 750 мг. Наявність двох різних доз робить можливим застосування різних схем АБТ проти низки захворювань і забезпечує точне індивідуальне дозування препарату з урахуванням як окремих особливостей організму пацієнтів, так і тієї чи іншої клінічної ситуації.

Підготував Валерій Палько

Таблиця. Клінічні ефекти різних терапевтичних схем застосування левофлоксацину (Wang J., 2017).

Показники ефективності/безпеки	Левофлоксацин 500 мг упродовж 7-14 днів	Левофлоксацин 750 мг упродовж 5 днів
Клінічна ефективність	95,89%	93,75%
Зникнення лихоманки через 3 дні лікування	76,54%	75,61%
Незначні побічні ефекти (не потребували відміни препарату)	5,68%	6,58%

Довідка ЗУ

Левофлоксацин – фторхінолон III покоління, який є одним з ізомерів офлоксацину. Як офлоксацин, так і левофлоксацин були синтезовані й розроблені вченими японської фармацевтичної компанії Daiichi Seariyaku, яким 1985 року вдалося окремо синтезувати чисту лево-форму і показати, що вона є менш токсичною і більш активною. Уперше левофлоксацин був схвалений до продажу в Японії ще в 1993 р., а з 1996 року – схвалений FDA для лікування бактеріального синуситу, загострення бактеріального бронхіту, негоспітальної пневмонії (НГП), неускладнених інфекцій сечовидільної системи і гострого пієлонефриту (ГПН).

Однією із сучасних схем АБТ є короткотривале лікування левофлоксацином у високій дозі. Завдяки такому призначенню підвищується активність АБ і зменшується ризик виникнення АБР. Відповідно до рекомендацій FDA 2008 року левофлоксацин у дозі 750 мг 1 раз на добу протягом 5 днів можна використовувати для терапії НГП, гострого бактеріального синуситу, ускладнених інфекцій сечових шляхів і ГПН (у пацієнтів із нормальною функцією нирок [кліренс креатиніну >50 мл/хв]).

Реалії, напрями і перспективи розвитку вітчизняної оториноларингології

За матеріалами XIII З'їзду оториноларингологів України

19-22 вересня 2021 року в Одесі відбулася значуща медична подія – XIII З'їзд оториноларингологів України. Організаторами виступили Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», Українське наукове медичне товариство оториноларингологів, Департамент охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації, Одеський національний медичний університет і Одеське обласне товариство оториноларингологів. У заході взяли участь ЛОР-лікарі з усіх куточків України, корифеї вітчизняної отоларингології та молоді науковці. Загалом було представлено приблизно 100 доповідей, в яких висвітлювалися найактуальніші питання сучасної оториноларингології: ЛОР-аспекти COVID-19, ринологія, алергологічні та імунологічні проблеми в отоларингології, кохлеарна імплантація (КІ) в дітей і дорослих, ЛОР-онкологія та багато інших. Дуже змістовними були виступи зарубіжних колег – Didier Portmann (Франція), Desiderio Passali (Італія), Гунти Сумераги (Латвія), Hesham Negm (Єгипет), Еухеніуса Лесінкаса (Литва), Marin Bucacovschi (Молдова).

Ключові слова: оториноларингологічна служба, хірургічні методи лікування ЛОР-патології, отонейрохірургія, кохлеарна імплантація, сенсоневральна приглухуватість, коронавірусна дизосмія, ЛОР-онкопатологія



Із привітальним словом до учасників заходу звернувся академік Національної академії медичних наук України, віце-президент НАМН України, доктор медичних наук, професор Дмитро Ілліч Заболотний.

Професор Д.І. Заболотний наголосив, що, незважаючи на складну соціально-економічну ситуацію, оториноларингологічна служба нашої країни продовжує підтримувати сучасний рівень і забезпечувати доступність медичної спеціалізованої допомоги пацієнтам. Сьогодні в Україні здійснюються практично всі необхідні хірургічні втручання.

Продовжується розвиток ендоскопічних оперативних втручань не тільки при захворюваннях носа і навколососових пазух, але й глотки, гортані, вуха. Крім того, проводять операції на основі черепа – у разі ліквореї, менінгоцеле (цефалоцеле), здійснюють видалення гіпофіза, пухлин селярної ділянки з ураженням основної пазухи, кавернозного синуса, підскроневої та птеригомаксиллярної ямок. Освоєно ендоскопічне хірургічне втручання з приводу патології верхівки пірамідки, акустичної невриноми ретросигмоїдним і транслабірентним методами. Успішно виконуються отонейрохірургічні операції як при тимпанальних, так і при яремних глобусних пухлинах з екстра- та інтракраніальним поширенням, впроваджено також метод хірургічного втручання при парезі лицевого нерва.

Українські лікарі успішно здійснюють пластичні та реконструктивні операції носа, гортані й вуха.

Одним із наших досягнень є широке впровадження КІ за рахунок Державного бюджету, у тому числі в дорослих.

Дуже важливим є втілення починаючи з 2021 року в Інституті отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України (далі – Інститут) (м. Київ) «пілотного» проекту з надання допомоги тяжкохворим, яким не може бути надано (або надано частково) медичну допомогу за місцем проживання, за рахунок коштів Держбюджету.

Впроваджуються та удосконалюються нові методи лікування ЛОР-онкопатології (хірургічні, променеві і медикаментозні).

Удосконалюються методи діагностики й лікування сенсоневральної приглухуватості (СНП) шумової



хворих, які потребували екстреної та невідкладної допомоги, і найперше учасників операції Об'єднаних сил (ООС) і хворих на COVID-19.



Провідний науковий співробітник відділу мікрочірургії вуха і отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (далі – Інститут), доктор медичних наук Олег Миколайович Борисенко

розповів у своєму виступі про історію і сучасний стан КІ в Україні.

етіології, судинного, вірусного, бактеріального і радіаційного генезу, а також професійної розлади голосу.

Вагомі здобутки отримано за цей час і в наукових дослідженнях. Так, співробітники Інституту, кафедр оториноларингології медичних університетів у співпраці з ученими і фахівцями суміжних спеціальностей продовжували роботу над розкриттям механізмів розвитку запальних, алергічних, онкологічних захворювань і травматичних ушкоджень верхніх дихальних шляхів і вуха в дорослих і дітей. На основі цих випробувань були запропоновані та впроваджені численні нові методи діагностики, лікування й профілактики цих патологій, їх ускладнень і рецидивів.

Проте, зазначив професор Д.І. Заболотний, у галузі залишається чимало гострих проблем. Зокрема, значуще зменшилася підготовка молодих ЛОР-спеціалістів через інтернатуру та ординатуру. Найвідчутніший цей брак спеціалістів – у сільській місцевості. Не завжди обґрунтовано і коректно відбувається скорочення ЛОР-ліжок. Додаткове напруження спричинила кризова епідеміологічна ситуація, що склалася останніми роками. Водночас оториноларингологи України зробили все від них залежне, аби не допустити відчутного зниження якості медичного обслуговування, насамперед



Першу у світі операцію з КІ провів у 1969 р. американський лікар, засновник отонейрохірургії William House (1923-2012). Йому вдалося домогтися слухових відчуттів у двох пацієнтів. Однак через 5 днів відбулося відторгнення електрода.

А вже 1968 року було створено першу багатоканальну систему КІ Nucleus, Cochlear Ltd (Graeme Clark).

Першу в Україні КІ провів у 1991 р. професор Ю.О. Сушко на базі Інституту. У період із 1991 по 1993 рік державним коштом було встановлено 10 кохлеарних імплантів у постлінгвально оглухлих хворих. За 30 років було проведено понад





1300 операцій, зокрема у відділі мікрохірургії вуха і отонейрохірургії Інституту здійснено:

- першу послідовну (з інтервалом 2 роки) білатеральну КІ дитині (2009);
- КІ постлінгвально оглухлій пацієнтці під місцевою анестезією (2011);
- першу одночасну білатеральну КІ постлінгвально оглухлому дорослому хворому (2016);
- КІ наймолодшому на сьогодні пацієнту (8 міс) (2017);
- КІ у хворого з отосклерозом і нейрофіброматозом 2 типу (НФ2) (2021).

Сьогодні в Україні функціонує три спеціалізовані медичні установи, де здійснюють КІ (2 – у Києві, 1 – у Дніпрі).

Джерела фінансування – державна програма (дорослим КІ за кошти Держбюджету проводиться з 2019 року), приватне фінансування, фонди.



Тему порушень слуху продовжила лікар-оториноларинголог вищої категорії **Любов Геннадіївна Петрук**. Свою доповідь вона присвятила діагностиці і шляхам корекції слухових порушень в осіб, які отримали акутравму в зоні проведення ООС.

Встановлено, що бойова акутравма може спричинити порушення не тільки в периферичному, але і в центральних відділах слухового аналізатора. Розроблено комплекс діагностично-лікувальних заходів на різних етапах евакуації постраждалих у зоні проведення бойових дій, а також на різних рівнях надання подальшої медичної допомоги, що дає можливість запобігти прогресуванню сенсоневральних порушень слуху і формуванню тяжкої СНП у хворих з акутравмою, а в низці випадків – покращити слухову функцію в таких хворих.

Важливо, що отримані дані стали основою методичного посібника «Акутравма в зоні бойових дій. Надання медичної допомоги при сенсоневральних порушеннях слуху: діагностика, лікування, етапність, профілактика» та 7 методичних рекомендацій.

Чимало доповідей було присвячено темі № 1 у світі – COVID-19 і ЛОР-аспектам коронавірусної хвороби.



Так, завідувач кафедри оториноларингології **Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)**, доктор медичних наук, професор **Юлія Валеріївна Десева** у своєму виступі приділила увагу особливостям перебігу гострого ринусинуситу при COVID-19.

Юлія Валеріївна нагадала слухачам, що від початку оголошення пандемії (із 25 березня 2020 року) в Україні на COVID-19 захворіло 2,45 млн осіб. Із них на Київ і Київську область припадає понад 381 тис хворих. Летальність становить 2,3%.

Спікер наголосила, що на сьогодні повну вакцинацію (2 дози) отримало лише 11,5% населення України. На базі ЛОР-відділення Олександрівської лікарні (м. Київ), першого медичного закладу, що приймав хворих на COVID-19, було проведено дослідження за участю 146 пацієнтів, в якому вивчали особливості перебігу коронавірусної хвороби,

зокрема специфічного для COVID-19 симптому – дизосмії.

За результатами дослідження науковці зробили такі висновки і спостереження:

- спалахи підвищеної захворюваності на коронавірусну інфекцію співпадали в часі з такими в Європі і США;
- за період пандемії більшість вітчизняних лікувальних закладів покращили свої потужності для надання медичної допомоги хворим на COVID-19, а саме – збільшили кількість ліжок із можливістю подачі кисню і реанімаційних ліжок, покращили забезпечення відділень загалом тощо;
- дизосмія (або аносмія), що виникає ізольовано, без назальної обструкції, і не покращується на тлі застосування назальних деконгестантів, є одним із патогномонічних симптомів COVID-19;
- входними воротами SARS-CoV-2 є слизова оболонка верхніх (зокрема, нюхова зона) і нижніх дихальних шляхів, де локалізується значна кількість рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2)
- патофізіологічні механізми порушень нюхової функції потребують подальшого дослідження;



• лікування назальних симптомів здійснюється із застосуванням препаратів, рекомендованих настановами EPOS-2020 (Європейський узгоджувальний документ із лікування риносинуситу і назального поліпозу – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps);

• патофізіологічно обґрунтованого лікування нюхової дисфункції досі немає.

Проблеми ЛОР-онкопатології стали темою заключного пленарного засідання, на якому були розглянуті питання діагностики, лікування і покращення якості життя пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями (ЗН) ЛОР-органів шляхом впровадження нових діагностичних методів, способів хірургічного втручання, променевої і хіміотерапії та реабілітації.



Про актуальний стан ЛОР-онкології в Україні розповів **позаштатний головний ЛОР-онколог МОЗ України, доктор медичних наук, професор Ервін Венцельович Лукач**.

Передусім він зазначив, що злоскісні пухлини голови й шиї становлять приблизно 10% від усіх новоутворень. Невтішними є показники виявлення цих форм раку – лише у 25-40% хворих ЗН голови і шиї діагностують на ранніх стадіях, що, безумовно, позначається на ефективності лікування і виживаності пацієнтів.

За даними канцер-реєстру, в Україні у 2019 р. зареєстровано 8138 осіб зі ЗН голови й шиї. Крім того, на обліку перебуває 17 608 пацієнтів, які лікувалися в попередні роки (усього 18 022 особи). Із них майже 70% хворих потребують хірургічного лікування.

Професор Е.В. Лукач зацентрував увагу на гострому дефіциті в Україні кваліфікованих онкоотоларингологів. Адже хірург-онколог голови та шиї в найкращому випадку виконує до 200 оперативних втручань на рік. З огляду на кількість хворих у канцер-реєстрі, країна потребує щонайменше 90 таких спеціалістів.

Що ж до підготовки онкоотоларингологів, то нагадаймо, що в Україні первинна спеціалізація з онкоториноларингологією триває 2 роки. Тоді як у країнах Європи резидентура для спеціалізації з ЛОР-онкології передбачає щонайменше 4 роки.

Крім того, ЛОР-онкологи проходять тематичні курси з онкоотоларингології на базі Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) протягом 2 тижнів. Зазначимо, що клінічна потужність цього закладу становить усього 5 ліжок для ЛОР-онкологічних хворих. За словами спікера, така ситуація не додає оптимістичних сподівань щодо належної підготовки кадрів для ЛОР-онкології.

Сьогодні для ЛОР-онкологів є можливість підвищення кваліфікації шляхом стажування на базі відділу онкопатології-ЛОР органів Інституту отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка, що налічує 60 ліжок. Тут виконують операції з приводу:

- пухлин носа і приносних синусів і таких, що поширюються інтракраніально;
- пухлин глотки;
- пухлин гортані; проводять ларингектомію з шунтуванням, протезування голосовими протезами «Провох»;
- пухлин вуха з поширенням у середню черепну ямку;
- метастатичних новоутворень шиї.

Підвищити свій професійний рівень ЛОР-онкологи можуть також у Національному інституті



Продовження на стор. 32.

Реалії, напрями і перспективи розвитку вітчизняної оториноларингології

Продовження. Початок на стор. 30.



раку – науковому центрі і флагмані протипухлинного лікування в Україні.

На жаль, не всі ЛОР-онкологи й онкологи, які спеціалізуються на ділянці голови та шиї, пройшли подібні курси і стажування.

Отже, під час робочої програми XIII З'їзду оториноларингологів України було висвітлено дуже багато найактуальніших питань цієї галузі медицини, спікери розповідали у своїх виступах і про великі досягнення, і про цікаві результати досліджень, ділилися клінічним досвідом з широкого спектра діагностичних методів і терапевтичних стратегій ЛОР-патології. У доповідях і жвавих дискусіях учасники заходу відверто визначали проблеми і труднощі галузі.

Крім того, на з'їзді був представлений переклад українською мовою Європейського узгоджувального документа з лікування риносинуситу і назального поліпозу 2020 року (EPOS 2020) – оновлену версію аналогічних позиційних документів, що базуються на фактичних даних, опублікованих у 2005, 2007 і 2012 роках.

Настанови EPOS – це короткий виклад найсучасніших даних щодо лікування і тактики ведення пацієнтів із риносинуситом і поліпозом носа. Перші настанови EPOS були розроблені 2005 року і згодом оновлені у 2007, 2012, 2020 роках.

Приємно, що серед консультантів, які брали участь у розробці оновленого документа, є і два колективи авторів з України.

У підготовці перекладу EPOS 2020 українською мовою брали участь колектив ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України» (насамперед – вчений секретар Т.Ю. Холоденко), завідувач кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор В.І. Попович, ТОВ «Доктор-Медіа Груп».



Резолюція XIII З'їзду оториноларингологів України

З метою поліпшення медичної допомоги населенню України при захворюваннях вуха, горла і носа XIII З'їзд отоларингологів України пропонує:

1. ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», експертам МОЗ з отоларингології, дитячої отоларингології, ЛОР-онкології, сурдології, головним оториноларингологам обласних управлінь охорони здоров'я держадміністрацій взяти під посилений контроль своєчасність і якість надання спеціалізованої медичної допомоги постраждалим у зоні проведення ООС і, за необхідності, хворим на COVID-19 і розробити відповідні методичні рекомендації.
2. Збільшити підготовку лікарів-оториноларингологів через інтернатуру та аспірантуру.
3. Проводити роботу з підвищення рівня знань і навичок (умінь) працівників амбулаторно-поліклінічної ланки ЛОР-служби, її ролі в наданні медичної допомоги населенню, особливо в сільській місцевості.
4. У практичній роботі ЛОР-фахівцям беззастережно дотримуватися вимог затверджених стандартів медичної допомоги при захворюваннях вуха, горла і носа.
5. Завідувачам кафедр і обласних відділень регулярно проводити роботу з атестації лікарів-оториноларингологів, постійно контролювати раціональність використання ліжкового фонду, інтенсифікації лікування і підвищення його ефективності.
6. Після підписання Наказу МОЗ щодо скринінгу слуху в новонароджених в Україні активно підключитися до його виконання на місцях.
7. ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», ЛОР-кафедрам кадрових університетів провести епідеміологічні дослідження з алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів.
8. Завідувачам кафедр оториноларингології кадрових вузів і закладів післядипломної освіти постійно проводити підготовку науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації, забезпечити високу якість дисертаційних робіт відповідно до сучасних вимог щодо їх актуальності, наукової і практичної значущості й новизни, вірогідності результатів і висновків.
9. ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», ЛОР-кафедрам кадрових університетів і закладів післядипломної освіти продовжити роботи щодо з'ясування механізмів розвитку і розробки нових методів діагностики й ефективного лікування запальних, алергічних і онкологічних захворювань ЛОР-органів.
10. ЛОР-кафедрам кадрових університетів і закладів післядипломної освіти активніше долучатися до участі в міжгалузевих і міжнародних програмах співробітництва з наукових і клінічних досліджень із питань підвищення ефективності діагностики, лікування й профілактики ЛОР-захворювань.
11. Президії Правління Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів постійно контролювати хід виконання Резолюції З'їзду.



Публікацію здійснено за підтримки ГО «Українське наукове медичне товариство лікарів-оториноларингологів». Повний документ у вільному доступі можна завантажити з веб-ресурсу ГО «Українське наукове медичне товариство лікарів-оториноларингологів» за посиланнями:
Вступне слово: http://www.iol.com.ua/doc/Zabolotniy_inner.pdf
Повний текст документу: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/EPOS2020_UA.pdf

Огляд ефективності використання антисептиків для полоскання носової та ротової порожнин під час глобальної пандемії COVID-19

У рамках низки клінічних досліджень вивчалась ефективність антисептиків із противірусними властивостями для полоскання носової та ротової порожнин із метою зменшення передачі SARS-CoV-2-інфекції. Зокрема, вивчали такі широко вживані антисептики, як повідон-йод (полівінілпіролідон-йод; PVP-I), лістерин, хлоргексидин тощо. Деякі з цих препаратів продемонстрували здатність знижувати *in vitro* вірусне навантаження SARS-CoV-2 на 3-4 \log_{10} за 15-30 с. В огляді розглянуто результати проведених клінічних випробувань ефективності антисептиків для обробки слизових верхніх дихальних шляхів і ротової порожнини щодо їх віруліцидної дії проти збудника COVID-19, а також перспективні подальші дослідження цих речовин.

Ключові слова: COVID-19, полоскання носа, полоскання ротоглотки, повідон-йод, PVP-I, респіраторні інфекції, SARS-CoV-2.

Носова порожнина є одночасно і джерелом патогенів, і місцем проникнення інфекційних агентів – вірусів і бактерій.

Серед заходів профілактики й боротьби з інфекціями основними зазвичай вважають гігієну рук. Безумовно, це чи не найголовніша ланка в поширенні інфекційних захворювань, але, на жаль, поза увагою залишаються ніс і ротоглотка, через які реалізується проникнення ряду збудників.

За допомогою досліджень було показано, що титри вірусу SARS-CoV-2 в носовій і ротовій порожнинах є надзвичайно високими (Zou L., et al., 2020).

В умовах пандемії як ніколи актуальним стає питання застосування антисептиків для обробки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Багато антисептиків, що їх широко застосовують, зокрема PVP-I, спирт з ефірними оліями, хлоргексидин, перекис водню, є безпечними для застосування на слизових оболонках ротової та носової порожнин.

Так, тимчасове керівництво, розроблене Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), рекомендує застосовувати в стоматологічній практиці для полоскання рота 1% розчин перекису водню або 0,2% розчин PVP-I за 20 с до обстеження або перед початком будь-якої стоматологічної процедури для зменшення вірусного навантаження в ротовій порожнині, у тому числі SARS-CoV-2 у слині.

У наведеному огляді висвітлено нову доступну інформацію щодо поширених і/або перспективних антисептичних засобів і результатів деяких поточних клінічних випробувань, використання цих антисептичних речовин для лікування і профілактики.

Матеріали і методи

Пошук даних для аналізу проводився в 2 етапи: перший, попередній, пошук проводили в базі PubMed із використанням ключових слів: «антисептик для носа» і «антисептик для горла» незалежно від термінів «противірусний» і «вірус».

На підставі результатів первинного пошуку було проведено додатковий пошук, в якому були поєднані терміни «полоскання горла повідон-йодом», «полоскання горла бетадином», «полоскання горла гіпертонічним розчином натрію хлориду» тощо, незалежно від термінів «противірусний» і «вірус».

Другий пошук – на основі попереднього в базі PubMed – було здійснено вже з використанням назви вірусу – SARS-CoV, клінічних проявів спричинюваної ним інфекції, анатомічних зон, які є «вхідними воротами» для вірусу, а також із міжнародними назвами антисептичних засобів для обробки слизових оболонок дихальних шляхів і ротової порожнини.

Заключний етап пошуку проводився в базі даних Clinicaltrials.gov із використанням ключових слів: «спрей для носа», «полоскання», «SARS-CoV-2» у відповідних клінічних дослідженнях.

Усього було обрано 20 результатів. Нерандомізовані контрольовані дослідження, а також випробування з менш ніж 20 учасниками були виключені.

Отже, зупинимося на аналізі ефективності такого популярного антисептика, як PVP-I (Бетадин).



PVP-I – один із найпоширеніших доступних антисептичних засобів, який вважається безпечним для обробки слизової оболонки носо- і ротоглотки у відповідних концентраціях.

Для зовнішнього застосування (на шкірі) зазвичай використовують 10% розчин PVP-I, для обробки ротової порожнини – його 1% розчин. У клінічних дослідженнях було продемонстровано противірусну дію PVP-I в концентрації від 0,23% до 7% для полоскання порожнини рота, при цьому титр двох коронавірусів – SARS-CoV і MERS-CoV зменшувався більш як на 4 \log_{10} після 15-секундного впливу препарату *in vitro* (Eggers M. et al., 2018). У клінічних умовах полоскання ротоглотки розчином PVP-I сприяло зниженню на 50% захворюваності на респіраторні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* і *Haemophilus influenzae* (Nagatake T. et al., 2002).

Дослідження дії PVP-I *in vitro* щодо SARS-CoV-2 у концентраціях від 10,0 до 0,45% показали, що антисептик

зменшує титри вірусу більш як на 4 \log_{10} після 30-секундного впливу (Anderson D.E. et al., 2020). Також дослідниками було виявлено швидку інактивацію SARS-CoV-2 *in vitro* розчином PVP-I в концентраціях 1,5-0,5% після 15-секундної експозиції, при цьому спостерігалось зменшення титрів вірусу на 3 \log_{10} (Bidra A.S. et al., 2020).

В одному з досліджень *in vivo* вірусне навантаження SARS-CoV-2 під дією PVP-I знижувалося у 2 із 4 пацієнтів після полоскання ротової порожнини 1,0% розчином протягом хвилини (Martinez Lamas L. et al., 2020).

Часте інтраназальне застосування PVP-I не продемонструвало будь-якої небажаної дії препарату (Liang B. et al., 2020). PVP-I може використовуватись у вигляді назального спрею (Khan M.M. et al., 2020). Так, клінічне дослідження U. Gluck та співавт., здійснене 2007 року, показало, що PVP-I у вигляді спрею для носа в концентраціях 4,4 і 2,2% є ефективним для обробки носової порожнини і не пошкоджує епітелій слизової носоглотки.



Новітньою розробкою є застосування тампонів із PVP-I для обробки носа для деколонізації збудниками – така

Таблиця. Ефективність застосування деяких антисептиків для обробки носо- і ротоглотки з метою зниження вірусної активності SARS-CoV-2 *in vitro*

Речовина	Концентрація/продукт	Експозиція	Зменшення титру вірусу (\log_{10})	Посилання	
PVP-I	Спрей для горла 0,45%	30 с	$\geq 4,00$	(Anderson D.E. et al., 2020)	
	Полоскання глотки / ротової порожнини 1,0%	30 с	$\geq 4,00$		
	Полоскання глотки / ротової порожнини 1,0%, розведення 1:2	30 с	$\geq 4,00$		
		Полоскання ротової порожнини 1,5%	15 с	3	(Bidra A.S. et al., 2020)
		Полоскання ротової порожнини 0,75%	15 с	3	
		Полоскання ротової порожнини 0,5%	15 с	3	
		0,90%	30 с	3,5	
		0,50%	30 с	3,2	
		0,28%	30 с	2,2	(Liang B. et al., 2020)
		0,09%	30 с	1,2	
1,25%		30 с	3,3		
		15 с	3,0		
		15 с	3,0		
Етанол	70%	30 с	3,33	(Frank S. et al., 2020)	
		15 с	2,17		
	20%	30 с	1,1	(Kratzel A. et al., 2020)	
	30%	30 с	$\geq 5,9$		
Етанол та ефірні олії (Listerine Cool M'ята)	(Етанол 21%, ментол 0,042%, тимол 0,064%, метил саліцилат 0,06%, евкаліптол 0,092%)	30 с	$> 3,11$	(Meister T.L. et al., 2020)	
		30 с	$> 2,78$		
		30 с	$> 2,61$		
Хлоргексидин	Хлоргексидин 0,2%	30 с	1	(Meister T.L. et al., 2020)	
		30 с	0,78		
		30 с	1,17		
		30 с	0,5	(Meister T.L. et al., 2020)	
		30 с	0,56		
		30 с	0,5		
Перекис водню	1,5% стабілізований розчин перекису водню, гліцерин і еритритол	30 с	0,78	(Meister T.L. et al., 2020)	
		30 с	0,61		
		30 с	0,33		

процедура здатна зменшувати кількість патогенних мікроорганізмів щонайменше на 12 год (3M Health Care, 2020).

Назальний розчин PVP-I пацієнти переносили краще, ніж традиційне промивання носа мупіроцином для зменшення колонізації *S. aureus* перед хірургічними втручаннями (Lepelletier D. et al., 2020). Алергічні реакції на PVP-I у літературі не описані, лише в деякого з пацієнтів спостерігали незначне подразнення шкіри (3M Health Care. Facts about iodine and iodophors, 2020).

У низці клінічних досліджень, де порівнювали ефективність PVP-I в різних концентраціях з іншими антисептиками, показана його виражена вируліцидна дія (табл.). Також є докази, які демонструють відсутність циліотоксичності продуктів повідон-йоду, які застосовуються в погоджених концентраціях та не зменшують мукоциліарний кліренс (Gluck U. et al., 2007; Reimer K. et al., 2002).

Були також занепокоєння, що PVP-I може чинити невідомий вплив на мікробну флору ротової порожнини. Однак доведено, що препарат не притаманно здатність негативно впливати на мікроорганізми, у тому числі на *Veillonella dispar* (представник резидентної мікрофлори), у ротовій порожнині, тобто можна припустити, що він узагалі не впливає на нормальну мікробну флору ротової порожнини як таку (Mitsui T. et al., 2017).

Перспективні клінічні випробування ефективності PVP-I як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антисептиками

В одному з перспективних досліджень PVP-I у концентрації 0,20% використовуватиметься для полоскання горла і промивання носа впродовж 20-30 с тричі на день протягом 6 днів (Khan F.R. et al., 2020). Також планується порівняти ефективність PVP-I та перекису водню, рослинного

антимікробного засобу і гіпертонічного розчину натрію хлориду, аби з'ясувати, який саме препарат найефективніше зменшує вірусне навантаження в рото- і носоглотці. Безпека PVP-I у згаданій концентрації для обробки рото- і носоглотки передбачається, але не оцінюватиметься.

На сьогодні проведено вже понад 20 випробувань із перевірки ефективності і переносимості PVP-I, лістерину, гіпертонічного розчину натрію хлориду, хлоргексидину, перекису водню.

Клінічне дослідження, проведене в Університеті Sains Islam (Малайзія), за участю 20 пацієнтів оцінювало ефективність полоскання розчином PVP-I або лістерину для зменшення вірусного навантаження SARS-CoV-2, визначеного як два негативних результати ПЛР в реальному часі з інтервалом щонайменше 24 год (Povidone-iodine vs essential oil vs tap water gargling for COVID-19 patients. <https://ClinicalTrials.gov>).

Дослідження SHIELD, проведене в Університеті Вісконсину в Медисоні (штат Вісконсин, США), показує ефективність застосування комбінації PVP-I і хлоргексидину для обробки носа і полоскання ротової порожнини з метою профілактики зараження вірусом SARS-CoV-2 (SHIELD study: using naso-oro-pharyngeal antiseptic decolonization to reduce COVID-19 viral shedding. <https://ClinicalTrials.gov>).

NYU Langone (Академічний медичний центр у Нью-Йорку, США) спонсорує клінічне випробування, в якому порівнюється сольовий розчин для полоскання рота/носа з PVP-I і хлоргексидином у пацієнтів із позитивним тестом на COVID-19 (Gargling and nasal rinses to reduce oro- and nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19. <https://ClinicalTrials.gov>). Кожен учасник промиває ніс (кожну ніздрю) рідиною об'ємом 5 см³, після чого виконує промивання ротової порожнини рідиною об'ємом 20 см³ 4 рази на день протягом 7 днів.

Вірусне навантаження SARS-CoV-2 оцінюватиметься за допомогою ПЛР.

Stanford HealthCare проводить порівняльне клінічне випробування ефективності використання назальних спреїв із PVP-I і фізіологічного розчину натрію хлориду. У дослідженні пацієнти з COVID-19 і позитивним лабораторним тестом здійснюватимуть по два розпилення в кожну ніздрю 2%; 0,5% PVP-I або ізотонічним розчином натрію хлориду у вигляді назального спрею – 4 рази на день. Зміна вірусного навантаження SARS-CoV-2 вимірюватиметься за допомогою кількісної ПЛР (Stanford University. PVP-I nasal sprays and SARS-CoV-2 nasopharyngeal titers (for COVID-19). <https://ClinicalTrials.gov>).

Отже, стрімке поширення пандемії COVID-19 посилює інтерес до пошуку безпечних і ефективних варіантів захисту медичних працівників й осіб із найбільшим ризиком зараження. Результати попередніх досліджень *in vitro* та *in vivo*, наведені в огляді, демонструють, що застосування PVP-I для розпилення в порожнині носа і полоскання ротоглотки можна вважати безпечним і доцільним у комплексі заходів для мінімізації ризику поширення SARS-CoV-2.

Також очікуються додаткові дані клінічних випробувань застосування антисептичних препаратів як засобів профілактики SARS-CoV-2 (Frank S. et al., 2020; Kirk-Bayley J. et al., 2020; Challacombe S.J. et al., 2020).

Висновки

PVP-I у розведених концентраціях для полоскання порожнини рота застосовують в усьому світі протягом десятиліть як антисептик під час хірургічних процедур, а також для полоскання з метою профілактики респіраторних інфекцій у пацієнтів.

Тривале застосування розчину PVP-I у концентрації від 0,45 до 1,5% для полоскання не призводило до подразнення або пошкодження слизової оболонки і не мало несприятливих наслідків. Також не було доведено, що полоскання розчином PVP-I негативно впливає на мукоциліарний кліренс вільного епітелію носової порожнини чи на мікрофлору ротової порожнини. До того ж відомо, що полоскання ротової порожнини PVP-I не забарвлює зуби і не впливає на смакові функції.

Найнижча концентрація, ефективна щодо SARS-CoV-2, становила 0,09%, 30-секундна експозиція знижувала вірусну активність на 1,2log₁₀, 1,5% концентрація PVP-I при 15-секундній експозиції зменшувала вірусне навантаження на 3log₁₀ (табл.).

Хоча обробка носової й ротової порожнин придатними для цього антисептиками не може замінити лікарям традиційні засоби індивідуального захисту (халати, маски, захисні окуляри і рукавички), використання ефективного антисептика для обробки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота – корисний захід у період боротьби з поширенням SARS-CoV-2.

PVP-I може бути загальноживим антисептиком проти багатьох вірусів і бактерій, з огляду на його широкий спектр антимікробної дії. Поточним і майбутнім клінічним випробуванням ще належить визначити роль цього антисептика в період пандемії COVID-19.

Список літератури – у редакції.

За матеріалами Christopher Stathis, Nikolaos Victoria et al. Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic, *Future Microbiol.* (2021) 16(2), 119-130.

Підготувала Катерина Рихальська



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняйтесь немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

ГРИБКИ

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтарівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS

Стан голосової функції в осіб голосомовних професій і його вплив на якість життя під час пандемії COVID-19

У світову історію березень 2020 року увійшов як початок пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Обставини, пов'язані з особливостями економічного, психологічного, організаційного стану і способу життя суспільства на тлі світової пандемії, призвели до розширення контингенту осіб голосомовних професій (ОГМП), змушених працювати онлайн. Але тривале перебування в мережі зумовило значуще психоемоційне і голосове навантаження, що збільшило частоту звернень таких пацієнтів із приводу порушень голосової функції (ГФ) і психоемоційного стану.

Ключові слова: голосові розлади, тривога і депресія, перцептивна оцінка голосу, стробоскопія, якість життя.

За даними Ciarán Kenny, який дослідив показники 1575 осіб у період самоізоляції, у респондентів, що працюють «віддалено», поширеність дискомфорту в голосовому апараті та дисфонії становила 68 і 33% відповідно, а середній показник якості життя, пов'язаний із розладами голосу, становив $82,4 \pm 13,2$ бала [1].

Впливає пандемія і на психоемоційний стан людини, про що свідчить цьогорічне крос-секційне дослідження Н. Fengsu, В. Fengying та співавт. за участю 3063 користувачів WeChat та QQ. Було встановлено, що поширеність депресії та тривоги в учасників дослідження становила 14,14 і 13,25% відповідно [2], а це значно вище за останні результати китайського обстеження психічного здоров'я, опубліковані 2019 року (6,8 і 7,6% відповідно) [3].

Згідно з крос-секційним дослідженням N. Bhattacharyya даних Національного центру статистики охорони здоров'я США за 2012 рік, серед 17,9±0,5 млн дорослих проблеми з голосом у вигляді дисфонії мають 7,6±0,2% осіб і щороку виявляються в кожній 13-ї людині [4]. Особливо серйозною проблемою голосові розлади (ГР) є для ОГМП, де вимоги до якості голосу надзвичайно високі. Ці люди мають найбільшу схильність до формувань порушень ГФ [5-7], які обмежують їхню професійну діяльність [8], спричиняючи емоційне вигорання і погіршуючи соціальні відносини [9].

Є численні дослідження з вивчення впливу різноманітних факторів на розвиток ГР [10-13], але нам не вдалося знайти публікації щодо вивчення взаємозв'язку між доклінічними порушеннями психоемоційного стану і виникненням дисфонії і їх впливу на якість життя в ОГМП.

Таким чином, сучасна фоніатрія потребує вивчення частоти виникнення в умовах пандемії в ОГМП доклінічних психоемоційних порушень і комплексної оцінки асоційованих із ними ГР, що допоможе розробити лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на оптимальне підтримання ГФ у пацієнтів цієї когорти.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано 33 спостереження за ОГМП із високими 72,73% (n=24) і надзвичайно високими 27,27% (n=9) вимогами до голосу згідно з класифікацією І. Максимова [14], які перебували на обстеженні в клініці Запорізького державного медичного університету з лютого по грудень 2020 року. Представниками ОГМП із високими вимогами до голосу були: викладачі вузів, шкіл, дитячих садків – 57,57% (n=19), юристи – 9,1% (n=3), лікарі – 6,06% (n=2); надзвичайно високими: співаки-солісти – 15,15% (n=5), телевізійні ведучі – 6,06% (n=2), священники – 6,06% (n=2). Середній вік становив 32 роки (29,0; 39,0), діапазон – 23-51 рік. Жінок було більше за чоловіків – 87,88% (n=29) проти 12,12% (n=4).

Пацієнтів із вадами розвитку гортані й обличчя, ларинго-фарингеальним рефлюксом,

хворобами шийного відділу хребта, із будь-якою формою приглухуватості, органічними і функціональними захворюваннями гортані та підтверженою психоневрологічною патологією в дослідження не включали.

Було зібрано анамнез захворювання і проведено загальний оториноларингологічний огляд усіх учасників випробування. Скринінг психічного стану проводили за госпітальною шкалою тривоги і депресії HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), яку застосовують в умовах загальної практики для первинного виявлення й інтерпретації вираженості психічних розладів за кількістю отримуваних при опитуванні балів [15]. Зокрема, 0-7 балів свідчили про відсутність достовірно виражених симптомів, 8-10 – про субклінічно виражену тривогу або депресію, ≥ 11 – про клінічно виражену тривогу або депресію.

Оцінювання впливу ГР на якість життя проводили з використанням стандартизованого опитувальника «Індекс якості голосу» (Voice Handicap Index-30, VHI) [16].

Спеціалізований фоніатричний огляд охоплював використання функціональних навантажень (вимірювання часу максимальної фонації, ЧМФ), функціональний стан гортані досліджували за допомогою відеостробоскопії на апараті KARL STORZ TP 100 – TELE PACK X LED із використанням цифрової камери високої роздільної здатності.

Перцептивну оцінку голосу проводили за участю трьох експертів за загальноприйнятою шкалою GRBAS, яка враховує психофізіологічні та акустичні компоненти і містить 5 критеріїв: G (grade) – якість голосу (захриплість); R (roughness) – грубість; B (breathiness) – дихання; A (asthenicity) – астеничність; S (strain) – напруження. Оцінювання проводили за чотирма ступенями: 0 – відсутність патології, I – порушення легкого ступеня, II – середнього ступеня, III – важкого ступеня.

Дослідження оцінки психічного впливу ГР на якість життя проводили за VHI. Шкала оцінює функціональні (F – functional), фізичні (P – physical) й емоційні (E – emotional) розлади голосу. Складається з 30 питань, оцінку проводить пацієнт – вона виражається в балах і становить від 0 до 4. Мінімальна кількість балів – 0, максимальна – 120. Результат від 0 до 30 балів відповідає легкому ступеню тяжкості, від 31 до 60 – помірному і від 60 – тяжкому.

Вплив ГР на якість життя під час пандемії вивчали за допомогою опитувальника Voice COVID-19 [18]. Анкета, яка складається з 14 пунктів, спеціально розроблена для самооцінки впливу пандемії COVID-19 на професійних користувачів голосу. Оцінювання здійснюється від 0 до 4 балів на кожному пункті. Мінімальна кількість балів – 0, максимальна – 56.

Для оцінки ларингостробоскопічної картини використовували систему бальної оцінки фонаційних коливань голосових складок за Г.Ф. Іванченко [19], загальну кількість набраних балів розділяли на 5 і розраховували індекс вібраторної недостатності (ІВН) (норма – 1 бал).

Основні параметри ларингостробоскопічної картини оцінювали таким чином:

1. Фонаційні коливання голосових складок: збережені з обох боків – 1 бал; з одного боку – 2 бали; з обох боків відсутні – 3 бали.

2. Зміна частоти (регулярності) коливань, тобто синхронності: синхронні, рівномірні коливання – 1 бал; одна голосова складка коливається з меншою частотою – 2 бали; безладні, асинхронні коливання – 3 бали.

3. Зміна амплітуди коливань: однакова амплітуда голосових складок – 1 бал; розлад з одного боку – 2 бали; двобічний розлад – 3 бали.

4. Зміна фази закриття голосової щілини: повне закриття – 1 бал; неповне закриття – 2 бали; відсутня постійна голосова щілина – 3 бали.

5. Зміна фази відкриття: край голосових складок помірно і рівномірно увігнуті – 1 бал; вертикальний компонент збільшений або відсутній – 2 бали; різні рівні голосових складок – 3 бали.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики з використанням ліцензійного пакета «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR12D833214FAN5). Різницю в групах за кількісними показниками визначали за допомогою методу непараметричної статистики, використовуючи U-критерій Манна-Уїтні. Статистичну значимість порівнюваних показників і взаємозалежність їх змін встановлювали з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Нульова гіпотеза відхилялася на рівні значення $p < 0,05$.

Результати

Усі пацієнти без виключення мали інтраларингеальні скарги на вперше виниклу захриплість. У 22 (66,67%) спостерігалася швидка втомлюваність голосу, в 11 (33,33%) – звуження тонового і динамічного голосового



І.О. Сінайко



В.І. Троян



В.М. Кришталь

діапазону, зміна тембру голосу – у 12 (36,36%), напруження при голосоутворенні – у 13 (39,4%).

Двадцять дві (66,67%) особи мали екстраларингеальні скарги психічного характеру, які характеризувалися роздратованістю – у 7 (21,21%), порушенням сну – у 6 (18,18%), страхом втрати голосу – у 2 (6,06%), підвищеною емоційністю – у 14 (42,42%), плаксивістю – у 3 (9,1%) осіб.

Згідно з результатами опитування за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) у 22 (66,67%) пацієнтів мали місце субклінічні симптоми тривоги й депресії, середня бальна оцінка яких становила $9,23 \pm 0,61$ (1-ша група).

В 11 (33,33%) були відсутні достовірно виражених симптомів тривоги і депресії, середня бальна оцінка яких становила $4,18 \pm 1,17$ (2-га група).

При цьому в пацієнтів із відсутністю достовірно виражених симптомів тривоги і депресії (n=11) ЧМФ становив $13,18 \pm 0,22$ с., у пацієнтів із субклінічно вираженими тривогою і депресією (n=22) – $11,09 \pm 1,38$ с., показники перцептивного аналізу голосу в обох групах наведені в таблиці 1.

Таким чином, у пацієнтів із субклінічно вираженими тривогою і депресією виявлені ГР. Про це свідчать достовірне збільшення показників G на 52,11% ($p < 0,01$), S – 85,37% ($p < 0,01$) і достовірне зменшення ЧМФ на 15,86% ($p < 0,01$), що підтверджує значущий вплив субклінічних психологічних розладів на ГФ пацієнтів.

У таблиці 2 наведені дані ларингостробоскопічного дослідження функціонального стану гортані.

Таблиця 1. Показники перцептивного аналізу голосу в учасників із відсутністю достовірно виражених симптомів тривоги і депресії (n=11) та в пацієнтів із субклінічними проявами (n=22)

Критерії перцептивного аналізу голосу	Відсутність тривоги і депресії (n=11)	Наявність субклінічно виражених тривоги і депресії (n=22)	p
G (grade)	$0,91 \pm 0,94$	$1,9 \pm 0,61$	$\leq 0,01$
R (roughness)	$0,55 \pm 0,52$	$0,91 \pm 0,61$	$> 0,01$
B (breathiness)	$0,36 \pm 0,5$	$0,86 \pm 0,64$	$> 0,01$
A (asthenicity)	$0,91 \pm 0,83$	$1,95 \pm 0,84$	$> 0,01$
S (strain)	$0,64 \pm 0,5$	$1,95 \pm 0,79$	$\leq 0,01$

Таблиця 2. Показники оцінки ларингостробоскопічної картини в учасників із відсутністю достовірно виражених симптомів тривоги і депресії (n=11) та в пацієнтів із субклінічними проявами (n=22)

Критерії ларингостробоскопії	Відсутність тривоги і депресії (n=11)	Наявність субклінічно виражених тривоги та депресії (n=22)	p
Коливання голосових складок	$1,09 \pm 0,3$	$1,22 \pm 0,42$	$> 0,01$
Зміна частоти (регулярності) коливань, тобто синхронності	$1,18 \pm 0,39$	$1,95 \pm 0,21$	$\leq 0,01$
Зміна амплітуди коливань	$1,27 \pm 0,47$	$2 \pm 0,43$	$\leq 0,01$
Зміна фази закриття голосової щілини	$1,09 \pm 0,3$	$2,27 \pm 0,45$	$\leq 0,01$
Зміна фази відкриття голосової щілини	$1,09 \pm 0,3$	$1,95 \pm 0,48$	$\leq 0,01$
ІВН	$1,14 \pm 0,23$	$1,88 \pm 0,25$	$\leq 0,01$

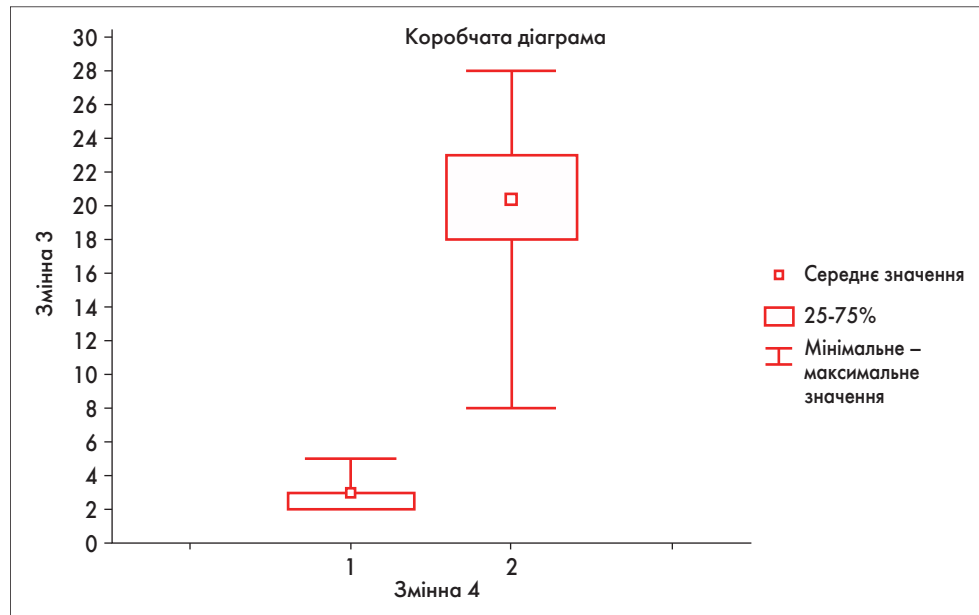


Рис. Показники VHI у пацієнтів із субклінічно вираженими тривогою і депресією та без них

У пацієнтів із субклінічно вираженими тривогою і депресією виявлено достовірне збільшення показників частоти коливань голосових складок на 39,49% ($p \leq 0,01$), амплітуди коливань – на 36,5% ($p \leq 0,01$), фази закриття голосової щілини – на 51,98% ($p \leq 0,01$), фази відкриття – на 44,1% ($p \leq 0,01$), ІВН – на 39,36% ($p \leq 0,01$), що свідчить про порушення вібраторного циклу фонації гортані, зумовлені наявністю субклінічних психологічних розладів.

За результатами опитувальника впливу ГР на якість життя (VHI) в учасників дослідження з відсутністю достовірно виражених симптомів тривоги і депресії ($n=11$) функціональний (F – functional) показник становив 2 (1,0; 3,0); фізичний (P – physical) – 2 (1,0; 3,0); емоційний (E – emotional) компонент – 3 (2,0; 3,0) бали, середнє загальне (VHI) – 7 (5,0; 9,0) балів, що відповідає легкому ступеню впливу ГР на якість життя.

У пацієнтів із субклінічно вираженими тривогою і депресією ($n=22$) за результатами опитувальника VHI функціональний

показник становив 8 (7,0; 8,0) балів; фізичний – 3 (3,0; 4,0) бали; емоційний компонент – 20,5 (18,0; 23,0) бала, середнє загальне (VHI) – 31,5 (29,0; 35,0) бала, що відповідає середньому ступеню впливу ГР на якість життя.

У пацієнтів із субклінічно вираженою тривогою виявлено достовірне збільшення функціонального показника на 75% ($p \leq 0,01$), а емоційного компонента – на 85,37% ($p \leq 0,01$) (рис.).

Результати із самооцінювання впливу пандемії на якість життя за допомогою Voice COVID-19 були такими: 36,18±6,22 бала – у групі із субклінічно вираженою тривогою ($n=22$) і 22,18±5,42 – в учасників із відсутністю достовірно виражених симптомів тривоги і депресії ($n=11$). У пацієнтів із субклінічно вираженою тривогою виявлено збільшення результату опитувальника Voice COVID-19 на 38,69%.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом між даними перцептивної оцінки голосу за системою GRBAS, даними

відеостробиоскопії гортані, показниками тривоги і депресії та результатами опитувальника VHI було встановлено позитивну кореляцію високого ступеня між рівнем тривоги і вібраторною недостатністю голосових складок ($r_s=0,95$; $p \leq 0,05$), від'ємну кореляцію із ЧМФ ($r_s=-0,59$; $p \leq 0,05$), фізичним ($r_s=0,75$; $p \leq 0,05$) та емоційним компонентами впливу ГР на якість життя ($r_s=0,79$; $p \leq 0,05$) середнього ступеня тяжкості. Отримані дані свідчать про значущий вплив субклінічних розладів психологічного стану в ОГМП на порушення ГФ та емоційний компонент якості життя.

Обговорення

Психічні розлади, за даними S. Misono та співавт. [20], набувають дедалі більшого значення як важливий фактор ризику виникнення функціональних ГР.

Особливої актуальності згаданий чинник набуває під час пандемії COVID-2019, коли в суворих умовах карантинних обмежень ОГМП потерпають від ізоляції, заборон на публічні заходи, соціального дистанціювання і фінансових втрат, що не тільки негативно впливає на їхній психічний стан і якість життя, але й призводить до появи функціональних ГР.



Проведено чимало досліджень щодо впливу достовірно виражених клінічно психічних розладів на формування ГР, але відсутня інформація про можливий вплив на ГФ саме субклінічних проявів тривоги і депресії. Тому наші дослідження з вивчення взаємозв'язку між порушеннями психічного стану на субклінічній стадії та об'єктивною оцінкою ГФ і їх вплив на якість життя в ОГМП ми вважаємо актуальними і новими.

Отримані дані продемонстрували суттєвий вплив субклінічних розладів психічного стану в ОГМП на порушення ГФ і фізичний та емоційний компоненти зниження якості життя. Водночас результати дослідження свідчать про можливість їх використання для формування

груп ризику серед ОГМП і проведення в них лікувально-профілактичних заходів.

Висновки

Скринінг доклінічного психоемоційного стану і визначення його впливу на ГФ та якість життя є важливими етапами для відстеження потенційних етіологічних факторів ГР в ОГМП під час пандемії COVID-19.

Література

- Kenny C. Dysphonia and Vocal Tract Discomfort While Working From Home During COVID-19. J Voice. 2020. (article in press) (unpublished) doi: 10.1016/j.jvoice.2020.10.010
- Gender differences of depression and anxiety among social media users during the COVID-19 outbreak in China: a cross-sectional study / F. Hou et al. BMC Public Health. 2020. Vol. 20. Issues 1. P. 1-11. doi: 10.1186/s12889-020-09738-7
- Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study / Y. Huang et al. Lancet Psychiatry. 2019. Vol. 6. Issues 3. P. 211-224. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X
- Bhattacharyya N. The prevalence of voice problems among adults in the United States. Laryngoscope. 2014. Vol. 124. Issues 10. P. 2359-2362. doi: 10.1002/lary.24740
- Prevalence of Voice Disorders in the General Population, based on the Stockholm Public Health Cohort / V. Lyberg-Ahlander et al. J Voice. 2019. Vol. 33. Issues 6. P. 900-905. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.07.007
- Cutiva L.C.C. Association between occupational voice use and occurrence of voice disorders: a meta-analysis. Areté. 2018. Vol. 18. Issues 2. P. 1-10. doi: 10.33881/1657-2513.art.18201
- Speaking and Nonspeaking Voice Professionals: Who Has the Better Voice? / C. Chitguppi, A. Raj, R. Meher, P.K. Rathore. J Voice. 2018. Vol. 32. Issues 1. P. 45-50. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.03.003
- Cutiva L.C.C., Vogel I., Burdorf A. Voice disorders in teachers and their associations with work-related factors: a systematic review. J Commun Disord. 2013. Vol. 46. Issues 2. P. 143-155. doi: 10.1016/j.jcomdis.2013.01.001
- Psychological Effects of Dysphonia in Voice Professionals / Z. Salturk et al. Laryngoscope. 2015. Vol. 125. Issues 8. P. 1908-1910. doi: 10.1002/lary.25319
- Vocal Behavior in Environmental Noise: Comparisons Between Work and Leisure Conditions in Women With Work-related Voice Disorders and Matched Controls / A. Szabo Portela, S. Granqvist, S. Ternström, M. Södersten. J Voice. 2018. Vol. 32. Issues 1. P. 126.e23-126.e38. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.04.010
- Comparative study of cardiopulmonary functions in trained male athletes and singers – a pilot study / O.O. Omodara, P.P. Mshelia, A.A. Madaki, M.I.A. Saleh. J Adv Med Pharm Sci. 2018. Vol. 16. Issues 3. P. 1-8. doi: 10.9734/JAMPS/2018/40220
- Psychosocial distress in patients presenting with voice concerns. S. Misono et al. J Voice. 2014. Vol. 28. Issues 6. P. 753-61. doi: 10.1016/j.jvoice.2014.02.010

Повний список літератури – у редакції.

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Атестація 2021: відповіді на найчастіші запитання

1. Чим відрізняється підготовка пакету документів для «атестації» від «подачі освітнього портфоліо»?

Пакет документів для атестації. Лікарі, які бажають пройти атестацію на присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії, за місяць до початку роботи атестаційної комісії або до закінчення терміну дії посвідчення подають: письмову заяву, атестаційний листок, копії диплома, трудової книжки, сертифіката лікаря-спеціаліста або посвідчення про наявність кваліфікаційної категорії (за наявності), особисте освітнє портфоліо з результатами проходження безперервного професійного розвитку і копіями документів, що підтверджують обліковані бали безперервного професійного розвитку.

На засіданні атестаційної комісії лікар показує **оригінали** документів, що підтверджують ці обліковані бали.

Атестація відбувається **1 раз на 5 років**.

Особисте освітнє портфоліо лікар щороку до 1 березня подає до відділу кадрів за місцем роботи. Особисте освітнє портфоліо складається із заповненої форми особистого освітнього портфоліо (додаток 2 до Порядку) із зазначенням контактних даних (номер телефону, адреса електронної пошти) і копій документів, що підтверджують обліковані бали безперервного професійного розвитку за відповідний річний період.

Мінімальна кількість балів, яка має бути підтверджена за річний період, – **50**.

Тобто освітнє портфоліо подають щороку виключно до відділу кадрів за місцем роботи незалежно від того, чи проходить лікар чергову атестацію у поточному році чи ні.

2. Чи необхідно під час атестації 2021 року подавати бали безперервного професійного розвитку, які були отримані у 2019 році?

2020 року, через карантин, установлений КМУ для запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, атестації не проводили.

Отже, під час атестації 2021 року в лікарів, чий строк чергової атестації припадав на 1-ше півріччя 2020 року (з 01.01.2020 по 01.07.2020 р.), урахуватимуть бали безперервного професійного розвитку, отримані 2019 року. Якщо строк чергової атестації припадав на 2-ге півріччя 2020 року (з 01.07.2020 по 31.12.2020 р.), урахуватимуть бали безперервного професійного розвитку, отримані 2020 року.

Звертаємо увагу!

Відповідно до п. 7 наказу № 446 лікарям, які були безпосередньо задіяні в ліквідації COVID-19, зараховується **50 балів безперервного професійного розвитку**. Бали зараховують на підставі довідки, наданої керівником закладу охорони здоров'я, де лікар брав участь у роботах із ліквідації COVID-19.

Оскільки 2020 року атестації не проводили, 50 балів, нараховані за участь у роботах із ліквідації COVID-19, урахуватимуть за умови подання документів на чергову атестацію у 2021 році і в наступні роки відповідно до вимог п. 5 наказу № 446 як бали, отримані 2020 року.

3. Чи необхідно створювати окреме особисте освітнє портфоліо для кожної спеціальності лікаря?

Так. Особисте освітнє портфоліо за результатами проходження безперервного професійного розвитку створюється для кожної спеціальності, за якою лікар проходить атестацію.

4. Чи можливо при створенні окремих освітніх портфоліо для кожної спеціальності використовувати інформацію про однакові види діяльності? Чи мають види діяльності, за які нараховують бали безперервного професійного розвитку, стосуватися виключно спеціальності лікаря?

Інформація про види діяльності, за які нараховують бали безперервного професійного розвитку, може бути включена до декількох освітніх портфоліо за умови відповідності цих видів діяльності кожній зі спеціальностей лікаря, для яких створюється портфоліо.

За види діяльності, які не стосуються відповідної лікарської спеціальності (або спеціальностей) лікаря (наприклад, курси з цифрової грамотності, комунікаційних навичок тощо), урахувують не більш як 8 балів за рік.

Лікар має обирати види діяльності, які стосуються його спеціальності з урахуванням кваліфікаційних вимог, визначених у «Довіднику кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78. Охорона здоров'я». Також лікар може обрати тематичні цикли відповідно до Переліку назв циклів спеціалізації та вдосконалення лікарів (провізорів), затвердженого наказом МОЗ від 07.12.1998 року № 346, в якому визначено контингент слухачів за спеціальностями.

Наприклад: якщо сімейний лікар спостерігає пацієнтку з неускладненою вагітністю, то при формуванні освітнього портфоліо можуть бути використані бали безперервного професійного розвитку, отримані в результаті проходження тематичних циклів (або інших освітніх заходів) за напрямом «Акушерство і гінекологія».

5. Чи потрібно лікарю, який працює за сумісництвом у закладі охорони здоров'я, подавати особисте освітнє портфоліо до відділу кадрів цього закладу?

Так. Лікар формує особисте освітнє портфоліо для кожної спеціальності, за якою має сертифікат «лікаря-спеціаліста» і проходить атестацію.

6. Що саме має перевірити в освітньому портфоліо лікаря співробітник відділу кадрів закладу охорони здоров'я, до якого лікар подав портфоліо, і впродовж якого часу? Чи мають зберігатися освітні портфоліо у відділі кадрів?

Облік балів ведеться лікарем за кожною спеціальністю, за якою він має сертифікат «лікаря-спеціаліста» і проходить атестацію.

Співробітник відділу кадрів має здійснювати контроль вчасного подання лікарями їхніх освітніх портфоліо і перевіряти, чи облікував лікар мінімальну кількість балів за річний період – тобто 50 балів.

У 2021 році строк подання особистого освітнього портфоліо подовжено на місяць відповідно до наказу № 74. Рекомендовано здійснити перевірку освітніх портфоліо протягом двох тижнів після закінчення строку подачі.

За результатами перевірки надати для затвердження керівнику закладу охорони здоров'я перевірені освітні портфоліо, узагальнений звіт щодо подання лікарями освітніх портфоліо і перелік осіб, які мають проходити атестацію в поточному році. Керівник закладу охорони здоров'я на підставі інформації відділу кадрів приймає рішення щодо направлення лікаря на атестацію або стажування. Освітні портфоліо лікаря зберігаються у відділі кадрів за місцем його роботи.

МОЗ планує розробити електронний інструмент, який дасть можливість зберігати особисті освітні портфоліо в електронному вигляді.

<https://moz.gov.ua>

А.Є. Богомолов, д. мед. н., доцент кафедри фізіотерії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Елімінаційна терапія алергічного риніту та її роль у веденні пацієнта



А.Є. Богомолов

Алергічні захворювання (АЗ) мають значущий соціально-економічний вплив. Астма може бути тяжкою, а іноді – смертельною; алергічний риніт (АР) і atopічний дерматит (АД), хоча й рідко набувають тяжких форм, усе ж значно погіршують якість життя пацієнтів. Згідно з рекомендаціями експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, сформульованими ще в 1997 році, основними напрямками в лікуванні пацієнтів з АЗ є просвітницька робота з пацієнтами щодо їх захворювання, елімінаційна терапія, фармакотерапія, алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ). Елімінація – це усунення з оточення пацієнта провокувальних факторів, перш за все причинно-значущих алергенів (Ал), здатних призвести до загострення захворювання і погіршити його клінічні прояви. Саме тому елімінацію Ал вважають найважливішим патогенетичним методом лікування і профілактики АЗ, особливо коли йдеться про інгаляційну, харчову, медикаментозну, інсектну, латексну алергію.

Ключові слова: алергічні захворювання, алергічний риніт, алергени, елімінаційна терапія, алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ), брізерування.

Обґрунтування використання методів контролю довкілля в цьому контексті базується на таких висновках:

- сенсibiliзація до інгаляційних Ал є основним чинником розвитку астми, АР та АД [6];
- вплив Ал, до яких сенсibiliзований пацієнт, спричинює загострення захворювання [7-9];
- повне усунення впливу Ал сприяє полегшенню симптомів (наприклад, у хворих на поліноз відсутність контакту з пилом пов'язана зі швидким поліпшенням стану і зникненням симптомів [10]; пацієнти, чутливі до Ал кішок або собак, повідомляють про симптоми лише в разі контакту з ними).

Відомо, що ризик розвитку й тяжкість клінічного перебігу АЗ пов'язані з наявністю і концентрацією Ал в оточенні пацієнта. Так, в осіб із генетичною схильністю до atopії або з її наявністю симптоми АЗ можуть розвиватися навіть при мінімальній концентрації Ал, але в інших людей для цього потрібен його надлишок у навколишньому середовищі. Крім того, елімінаційну терапію на всіх етапах лікування АР рекомендує найвпливовіше у світі керівництво міжнародної програми ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт і його вплив на астму).

Оскільки основним навколишнім середовищем людини є її житло, не дивно, що в більшості пацієнтів із респіраторними АЗ, передусім у дітей, одними з найчастіших етіологічних чинників є саме внутрішньожитлові Ал.

Спектр внутрішньожитлових Ал украй різноманітний і охоплює:

- кліщів домашнього пилу (КДП) (переважно роду *Dermatophagoides*);
- цвілеві і дріжджоподібні гриби;
- шерсть, епідерміс, екскременти домашніх тварин;
- епідерміс і волосся людини;
- перо і екскременти птахів;
- корм для риб;
- частинки хітинової оболонки й екскременти комах;
- пилок кімнатних і вуличних рослин;
- побутову хімію, косметику;
- бактерії, віруси;
- інші речовини хімічного і біологічного походження.

Наприклад, Diette та співавт. показали, що діти з астмою або без неї, що проживають у місті, зазнають значного впливу Ал у приміщенні, а в генетично схильних осіб унаслідок такого впливу внутрішньожитлових Ал може розвинути сенсibiliзація; своєю чергою, вплив високих концентрацій Ал може спровокувати розвиток респіраторних АЗ.

хімічні речовини і часточки пилу в повітрі, електромагнітне випромінювання, шум, вібрація тощо. Біотичними факторами називають спільноти різних організмів (бактерії, гриби, комахи, КДП, кліщі амбарно-зернового комплексу, пилок рослин, продукти життєдіяльності домашніх тварин та ін.), які «колонізують» приміщення і часто призводять до формування гіперчутливості до них.

Через це сучасне житло все більше перетворюється на зону ризику розвитку АЗ, що потребує проведення різного роду елімінаційних заходів, спрямованих на профілактику АЗ.

S.H. Arshad виявив, що використання методів уникнення домашнього пилу, зокрема застосування акарицидів (отрутохімікати, які застосовують для знищення кліщів) для обробки килимових покриттів і матраців, знижувало ризик розвитку АЗ у сприйнятливих дітей. Мінімізація впливу КДП, домашніх тварин і тютюнового диму в приміщеннях також зменшувало ризик розвитку алергії.

Водночас Geрт та співавт. продемонстрували, що в дітей із високим ризиком розвитку АД, які контактували із собаками, такий ризик знижувався. Згодом інші дослідження показали, що, якщо кішка з'явилася в оточенні дитини, якій виповнився 1 рік, немає жодної різниці щодо частоти сенсibiliзації або алергічних симптомів, пов'язаних з алергією на кішок.

Потенційним способом зменшення ризику розвитку респіраторних АЗ у сприйнятливих осіб є врахування генетичної схильності та екологічної взаємодії.

Традиційні заходи боротьби з кліщовими Ал в житлових приміщеннях і запобігання їх появі:

- м'які меблі, подушки, матраци захищають спеціальними непроникними покриттями – чохлами й намотрацниками й наволочками;
- постільну білизну і покривала перуть у режимі гарячого циклу щотижня;
- позбавляються зайвих килимів, а ті, що залишилися, обробляють акарицидами / дубильною кислотою;
- мінімізують кількість м'яких меблів і м'яких іграшок;
- предмети, які накопичують пил, зберігають у закритих шафах;
- для прибирання кімнат використовують вакуум-пилососи з HEPA-фільтром;
- за можливості замінюють штори й фіранки з тканини на жалюзі або штори, які можна мити.

Заходи елімінації епідермальних Ал у приміщеннях:

- не заводити домашніх тварин;
- якщо тварина вже є, тримати її подалі від вітальні/спальні;

- встановити на пилосос HEPA-фільтр;
- мити домашніх тварин двічі на тиждень;
- позбутися килимів;
- ретельно очищувати від пилу і обробляти парогенератором м'які меблі.

Заходи, потенційно здатні контролювати чисельність грибів і бактерій:

- підтримання оптимальної вологості повітря в приміщенні на рівні 30-50%, контроль її за допомогою гігрометра;
- використання обігрівачів, кондиціонерів, осушувачів повітря, вентиляторів, кліматичних установок для підтримання вологості повітря на рівні < 50%;
- регулярний контроль вентиляції повітря в приміщенні;
- регулярне очищення і заміни фільтрів у кондиціонерах;
- використання зволожувачів повітря, якщо його вологість дорівнює < 30%;
- за можливості утримання вікон і дверей закритими для зменшення потрапляння спор грибів у приміщення ззовні;
- прибирання у ванній кімнаті, туалеті та інших місцях, де можуть розмножуватися ці мікроорганізми,

- за допомогою фунгіцидних і бактерицидних препаратів;
- обстеження приміщення, килимів, шпалер, меблів, системи кондиціонування на предмет виявлення цвілевих грибів;
- своєчасне усунення будь-яких витоків води в приміщенні для зменшення вологості, ремонт приміщення в разі виявлення видимих колоній мікроцидів;
- використання очищувачів повітря, бажано – із HEPA-фільтрами;
- обмеження кількості кімнатних квітів (не більше 2-5), оскільки ґрунт у горщиках і самі рослини є місцем розмноження грибів.

Дуже мало методів елімінації Ал у приміщенні пройшли відповідні контрольовані випробування. Метааналіз рекомендацій щодо уникнення КДП вказує на обмеження низки досліджень. Більшість із них базується на висновках експертів. Аби дійсно вплинути на симптоми алергії, необхідні численні й ефективні заходи, підходи мають бути орієнтовані на сенсibiliзуючий Ал. Із цих досліджень випливає, що застосування окремих елімінаційних заходів із запобігання впливу Ал (наприклад, захист від КДП) недостатньо. Підходи мають бути індивідуально адаптовані до профілю сенсibiliзації людини. Більшість пацієнтів, які

Таблиця. Ефективність різних елімінаційних заходів у разі респіраторних АЗ, асоційованих із внутрішньожитловими Ал

Заходи	Докази впливу на рівень Ал	Докази клінічної ефективності
КДП		
Прибирання, миття в гарячій воді або заморожування м'яких іграшок	Немає	В
Позбуття килимів	Деякі	А
Використання не проникних для кліщів чохла для подушок і ковдр	Деякі	А (дорослі)/В (діти)
Прання постільної білизни за температури 55-60 °С	Деякі	А
Застосування акарицидних засобів	Слабкі	А
Видалення з приміщення максимуму об'єктів, що накопичують пил	Немає	В
Використання вакуумних пилососів із HEPA-фільтрами	Слабкі	В
Домашні тварини		
Рекомендується не заводити і не тримати тварин у будинку/квартирі	Слабкі	В
Якщо тварина вже є, утримувати її подалі від спальні або дитячої	Слабкі	В
Застосування очищувачів повітря з HEPA-фільтром	Деякі	В
Регулярне миття тварин	Слабкі	В
Використання вакуумних пилососів із HEPA-фільтрами	Немає	В
Позбуття килимів	Немає	В

Саме в житлових приміщеннях за безпосередньої участі людини формуються специфічні абіотичні та біотичні фактори навколишнього середовища. До перших належать температура й вологість повітря,

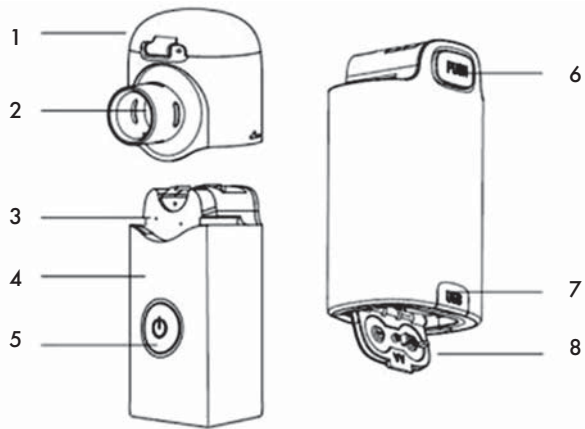


Рис. Схематичне зображення пристрою Брізер Айрокс:

1. Кришка небулайзерної камери. 2. Металева сітка. 3. Електрод. 4. Основний блок. 5. Кнопка живлення. 6. Кнопка небулайзерної камери. 7. Кришка роз'єму USB. 8. Кришка батарейного відсіку.

і розпилюється з утворенням аерозолі, придатного для інгаляції.

Пристрій є:

- спеціалізованим – забезпечує дію саме на верхні дихальні шляхи завдяки генеруванню часточок розміром приблизно 5 мкм;
- зручним – працює під будь-яким кутом, брізеруватися можна навіть лежачи;
- універсальним – уміщає різні об'єми розчинів, до 8 мл;
- портативним – важить приблизно 90 г;
- компактним – має невеликі розміри (висота приблизно 11 см);
- автономним – працює від різних джерел живлення: батарейок або через USB-порт.

Така процедура забезпечує механічне видалення Ал зі слизової оболонки порожнини носа, уникаючи основних проблем, пов'язаних із назальним зрошенням, – дискомфорту, відчуття печіння і назальних кровотеч, що є важливим для пацієнтів (особливо дитячого віку).

Таким чином, елімінаційна терапія має неабияке значення в лікуванні пацієнтів з АР, адже без її застосування навіть часткове вирішення проблеми респіраторної алергії не є можливим, оскільки тяжкість АР безпосередньо пов'язана з концентрацією Ал у дошкільці. Украй важливими в усуненні впливу Ал і запобіганні йому є освіченість пацієнтів з АР щодо заходів елімінації та ефективного і правильного їх застосування.

страждають на алергію, чутливі до кількох Ал у приміщенні й на вулиці, що ще більше ускладнює дослідження. Тому будь-який підхід, який не забезпечує адекватного зниження експозиції з Ал, навряд чи буде корисним. Первинна профілактика сенсibiliзації ще складніша.

Необхідно зазначити, що всі наведені елімінаційні заходи, за винятком таких, як не тримати тварин в домі, є недостатньо ефективними. Так, регулярне миття домашніх тварин дає певний ефект щодо зниження концентрації їх Ал у приміщенні, але він досить короткочасний і триває не довше 3-4 днів. У разі алергії на домашніх тварин сьогодні пропонують обробляти їх, найперше кішок, різними мийними засобами. При цьому шерсть тварини змочується спеціальною рідиною, яка обволікає Ал і зменшує їх кількість. Однак і мийні засоби можуть дати лише тимчасовий ефект, адже навіть часте миття кішки й собаки не здатне позбавити приміщення від їх Ал. Порівняльна ефективність різних методів елімінації Ал за рівнями доказовості наведена в таблиці.

Не відмовляючися повністю від традиційних методів елімінації Ал, необхідно звернути увагу на альтернативні способи боротьби з ними. Одним із таких є усунення Ал безпосередньо зі слизової оболонки носа за допомогою процедур назального зрошення і брізерування.

Назальні зрошення сольовим розчином (СР) (також відоме як промивання носа) – це процедура омивання згаданим розчином носової порожнини. Не зовсім зрозуміло, як саме діє СР, але вважається, що він розріджує слиз, що полегшує його евакуацію, а також видалення з носа Ал, які спричинюють подразнення. Назальні зрошення СР можна проводити за допомогою спреїв або упорскувань. СР може бути фізіологічним (тієї самої концентрації, що і в організмі людини – 0,9% NaCl) або гіпертонічним (більш солоним, ніж в організмі людини, тобто >0,9% NaCl). Незважаючи на те що зрошення СР вважається безпечним, повідомлялося про випадки епістаксису (носової кровотечі), а також подразнення або дискомфорту в носі і вухах.

Брізерування – це процедура, яка реалізується через акт дихання, найбільш фізіологічний спосіб доставки ліків у верхні дихальні шляхи. Схематичне зображення основних частин пристрою наведено на рисунку.

Під дією самозбуджувального коливального контура розташовані в розпилювальній головці керамічні пластини разом із металевою сіткою починають послідовно коливатися з високою частотою. Унаслідок цього рідина, що протікає крізь мікроотвори металевої сітки, викидається



Система Брізер – готове рішення для брізерування!

Брізерування – це сучасна процедура, що дбайливо доглядає та підвищує ефективність лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

Рівномірно розподіляє лікувальну речовину на слизовій оболонці ВДШ

Збільшує площу взаємодії

Підвищує ефективність лікування захворювань ВДШ

Система Брізер складається з сучасного портативного інгаляційного пристрою - **Брізер Айрокс** і двох засобів для брізерування - **Брізер Бар'єр** та **Брізер Тріт**



Брізер Айрокс

спеціалізований пристрій, який генерує аерозоль з розміром часток 5 мкм, саме тому процес **брізерування** спрямований на верхні дихальні шляхи і є безпечним та зручним, як для дорослих, так і для дітей

Брізер Бар'єр забезпечить:

- Профілактику виникнення алергічного риніту;
- Гігієнічний догляд за слизовими верхніми дихальними шляхами.



Брізер Тріт забезпечить:

- Лікування гострих і хронічних захворювань носоглотки і носових пазух;
- Полегшення дихання при цілорічному або сезонному алергічному риніті.



Стисла інструкція до медичного застосування Breather

Breather Barrier (Брізер Бар'єр) Склад: 1 мл (мл) розчину містить: натрію хлорид – 9,0 мг (мг). Показання до застосування: для гігієнічного догляду, зволоження та очищення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів в приміщеннях з сухим повітрям, зумовленим роботою кондиціонерів (в тому числі автомобільних), обігрівачів, радіаторів центрального опалення, під час повітряних перельотів, від алергенів в період цвітіння рослин, пилу, наявному в умовах забрудненого повітря. Для використання у хворих з захворюваннями слизової оболонки носа та придаткових пазух, що супроводжуються сухістю слизової оболонки або утворенням слизу (атрофічний, алергічний, інфекційний, медикаментозний риніти). Як допоміжний засіб при застосуванні локальних судинозвужувальних засобів. Після операційних втручань у порожнині носа та носових пазухах. Також можна використовувати для розведення інгаляційних лікарських засобів згідно з інструкцією виробника. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів медичного виробу.

Breather Treat (Брізер Тріт) Склад: 1 мл (мл) розчину містить: натрію хлорид – 30,0 мг (мг). Показання: гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, ларингіти, трахеїти, бронхіти, бронхіоліти, муковісцидоз, бронхоектатична хвороба та хронічні обструктивні захворювання легень. Також застосовується при гострих та хронічних захворюваннях носоглотки, носової порожнини та пазух, гіпертрофії аденоїдів у дітей, цілорічному та сезонному алергічному риніті. Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів медичного виробу.

ЮРІЯ-ФАРМ

WWW.UF.UA 33038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42



Гліциризин для профілактики COVID-19: нова фармакологічна перспектива

Наприкінці вересня 2021 року в Одесі відбувся довгоочікуваний XIII З'їзд оториноларингологів України. Минулого року через строгі карантинні обмеження з'їзд довелося відмінити, тому цього річ спостерігався неабиякий ажіотаж: загалом участь у заході взяли понад тисячу спеціалістів. Такий жвавий інтерес пояснювався ще й офлайн-режимом з'їзду, що дало можливість детальніше і повніше розкрити заявлені теми і зробити виступи по-справжньому інтерактивними. Гість з Італії, професор Десідеріо Пассалі, у своїй доповіді розповів про можливість топічного використання гліциризину для профілактики COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, гліциризин, SARS-CoV-2, топічний гліциризин, профілактика, пандемія, симулятивні дослідження, корінь солодки, рецептор АПФ-2, білок HMGB1.

Збудник коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС) 2 (SARS-CoV-2), становить глобальну загрозу для здоров'я населення нашої планети. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 12 вересня 2021 року у світі зареєстровано понад 225,6 млн випадків COVID-19, з яких 4,6 млн закінчилися смертю.

SARS-CoV-2 – це позитивно полярний одноланцюговий РНК-вірус, який належить до роду *β* родини *Coronaviridae*. Віріон SARS-CoV-2 складається принаймні з чотирьох структурних білків:

- спайк (S) протеїну;
- мембранного (M) протеїну;
- оболонкового (E) протеїну;
- нуклеокапсидного (N) протеїну (Li et al., 2020).

Саме спайк-протеїн створює так звану корону SARS-CoV-2 і забезпечує його зв'язування з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)-2 господаря (Ge et al., 2013).

Після проникнення в клітину вірус починає реплікуватися, здебільшого в клітинах дихальних шляхів. Типовими клінічними проявами захворювання є лихоманка, кашель і пневмонія. У разі тяжкого перебігу в пацієнтів розвивається цитокіновий шторм і тромботичні ускладнення.

Зважаючи на вагомість даної проблеми для здоров'я населення, науковці наполегливо шукають засоби, які б могли ефективно запобігати

COVID-19. Однією з найперспективніших у цьому аспекті молекул є гліциризин – алкалоїд, який отримують із кореня солодки.

Системними ефектами гліциризину, що лежать в основі його протекторної активності по відношенню до SARS-CoV-2, є:

- висока спорідненість і здатність зв'язуватися з рецепторами АПФ-2, завдяки чому вірус не може проникнути в клітину;
- притгнчувальний вплив на прозапальні цитокіни;
- зменшення накопичення в клітинах активних форм кисню;
- інгібування тромбіну;
- зменшення ексудації в дихальних шляхах;
- індукція вироблення ендogenous інтерферону.

Утім, щодо профілактики виникнення COVID-19, доцільніше використовувати засоби, які починають діяти вже на місці первинного проникнення вірусу. SARS-CoV-2 проникає в організм через тканини, які містять велику кількість рецепторів АПФ-2, зокрема тканини легень, унаслідок чого в разі захворювання на COVID-19 часто виникає пневмонія. Але рецепторів АПФ-2 багато

не лише в легенях, але й в інших ділянках дихальних шляхів.

Так, у дослідженні Ziegler та співавт. було встановлено, що нюховий нейроепітелій містить величезну кількість рецепторів АПФ-2, що робить SARS-CoV-2 тропним до епітелію носової порожнини і може лежати в основі асоціації вірусу з нюховою дисфункцією (Ziegler et al., 2020).

У дослідженні Zhou та співавт. оцінювали експресію рецепторів АПФ 2 типу і TMPRSS2 (протеази, асоційованої з поверхнею клітини, яка полегшує проникнення вірусу в клітину після зв'язування спайк-протеїну з рецепторами АПФ-2) у препаратах очей людини. У результаті імуногістохімічний аналіз усіх зразків очей виявив експресію АПФ-2 та TMPRSS2 у кон'юнктиві, лімбі й рогівці. Отримані результати були підтверджені вестерн-блот аналізом білкових лізатів з епітелію рогівки людини, отриманого під час рефракційної хірургії (Zhou, Lingli et al., 2020).

Таким чином, важливими шляхами проникнення і первинної реплікації SARS-CoV-2 є слизова оболонка носа і кон'юнктива ока.

Гліциризин є потенційно активним не лише при системному, але й при місцевому використанні. У низці досліджень були доведені фармакологічні властивості топічного гліциризину, які роблять його потенційно ефективним у запобіганні розвитку COVID-19.

Притгнчувальний вплив на білок HMGB1

Білок HMGB1 у нормі входить до складу ядра, однак у разі потрапляння в позаклітинний простір він перетворюється на сигнальну молекулу, яка підтримує запалення (Mollica L. et al., 2007). Рівень HMGB1 у сироватці крові зростає при гепатиті, артриті, інсульті, інфаркті міокарда, ішемії печінки й нирок, травмах, геморагічному й септичному шоці, аутоімунних патологіях і пухлинах. Крім того, підвищення концентрації HMGB1 виявляють у назальному секреті в пацієнтів з алергічним ринітом, хронічним риносинуситом, поліпами. У дослідженні групи італійських науковців (Salpietro C. et al., 2013) встановлено, що рівень HMGB1 у рідині назального лаважу корелює зі ступенем тяжкості алергічного риніту в дітей.



Д. Пассалі

Випробування показують, що гліциризин зв'язується безпосередньо з HMGB1 (Kd=150 мМ), взаємодіючи з двома неглибокими увігнутими поверхнями, утвореними двома його структурними доменами. Таким чином, гліциризин здатний змінювати форму HMGB1 і перешкоджати його зв'язуванню з рецепторами, тобто селективно блокувати цей білок і притгнчувати запалення (Mollica L. et al., 2007).

Інгібування реплікації вірусу

Вірус SARS-CoV-2 отримав свою назву через схожість будови із SARS-CV, збудником тяжкого респіраторного синдрому, що спалахнув 2003 року в Китаї. Геноми SARS-CoV-2 та SARS-CV на 79% ідентичні.

У своєму дослідженні Cinatl та співавт. встановили, що гліциризин – найпотужніший інгібітор реплікації SARS-CV у клітинах Vero, якщо порівняти його з рибавірином, мікофеноловою кислотою, 6-азауридином і піразофурином (Cinatl J. et al., 2003). Результати інгібувального впливу на реплікацію SARS-CV показані на рисунку.

Крім притгнення реплікації вірусу гліциризин інгібує ранні етапи реплікативного циклу – адсорбцію і проникнення вірусу.

Потужне конкурентне зв'язування з рецепторами АПФ 2 типу

Результати низки симулятивних досліджень із використанням молекулярного докітгу продемонстрували, що гліциризин активно зв'язується з рецепторами АПФ2. У результаті сайти, з якими зв'язується спайк-протеїн SARS-CoV-2 для полегшення проникнення вірусу в клітину, стають неактивними, що запобігає інфікуванню і розвитку COVID-19.

Отже, результати експериментальних і симулятивних досліджень свідчать про дуже високу потенційну активність гліциризину в запобіганні інфікуванню SARS-CoV-2 і захворюванню на COVID-19.

Підготувала Ганна Кирпач

РЕСПИКС® СПРЕЙ

З АМОНІЄМ ГЛІЦИРИЗАТОМ

"ГЛІЦИРИЗИН МАЄ ВИСОКУ ПОТЕНЦІЙНУ АКТИВНІСТЬ В ЗАПОБІГАННІ ІНФІКУВАННЮ SARS-CoV-2"

Кирпач Г. Гліциризин для профілактики COVID-19: нова фармакологічна перспектива. "Здоров'я України", тематичний випуск "Пульмонологія, алергологія, риноларингологія" №3/2021 (листопад)

ЗМЕНШУЄ ВИРАЗНИЙ БІЛЬ В ГОРЛІ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДОРОСЛИХ

НОРМАЛІЗУЄ ВИВЕДЕННЯ БРОНХІАЛЬНОГО СЛИЗУ

АКТИВУЄ СУРФАКТАНТНУ СИСТЕМУ, ЯКА ЗАХИЩАЄ ЛЕГЕНІ ТА ПІДВИЩУЄ ОКСИГЕНАЦІЮ КРОВІ!



Амброксолу гідрохлорид 5%
Амонію гліциридат та інші компоненти

Спосіб застосування:

3 струмені спрею х 3 рази/добу

Полегшення вираженого болю в горлі:

3 струмені спрею х 4 рази /добу

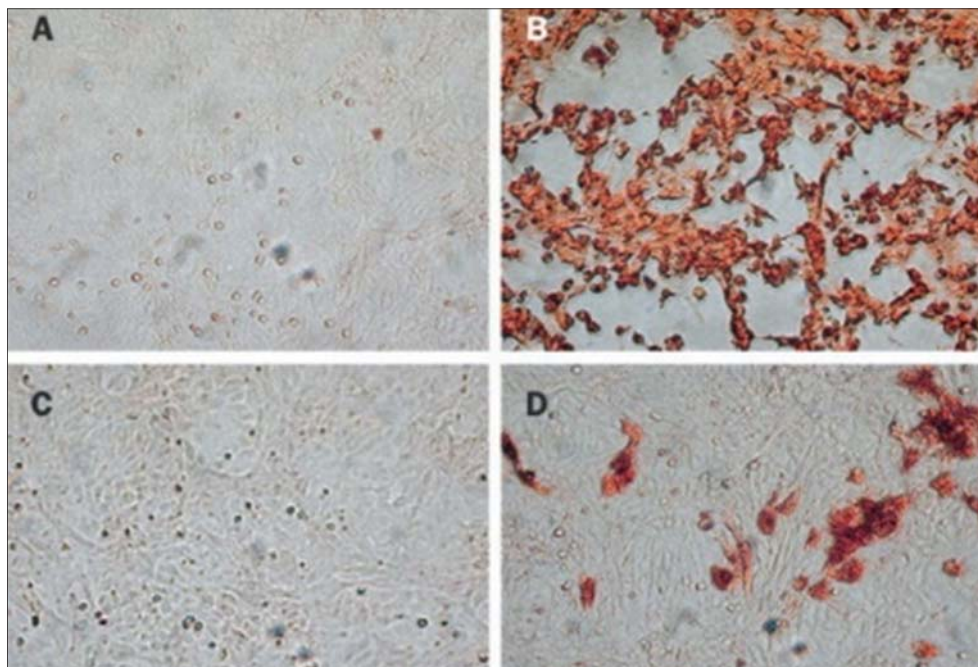


Рис. Вплив гліциризину на реплікацію коронавірусу, пов'язаного з ТГРС (SARS-CV), у клітинах Vero (Cinatl J. et al., 2003): А. Клітини, інфіковані SARS-CV. В. Клітини, інфіковані SARS-CV через 72 год експозиції, без обробки гліциризином. С. Клітини, інфіковані SARS-CV, оброблені 4000 мг/л гліциризину. Д. Клітини, інфіковані SARS-CV, оброблені 1000 мг/л гліциризину.

Вакцини проти COVID-19 в Україні

Україна розпочала п'ятий етап вакцинації. Усі охочі можуть вакцинуватись у найближчому пункті щеплень чи центрі масової вакцинації. Щеплення від COVID-19 в Україні безоплатні. Вакцинація ефективно запобігає тяжкому перебігу хвороби й рятує життя. Наразі для вакцинації в Україні використовують і планують використовувати вакцини знаних у світі розробників і виробників. Щодня лікарі стикаються з безліччю запитань щодо вакцинації загалом і складу та вивчення окремих вакцин. На сайті <https://vaccination.covid19.gov.ua> всі охочі можуть ознайомитись з усією необхідною інформацією і посиланнями. Наводимо перелік і основні характеристики вакцин проти COVID-19, що є доступними в Україні, а також розвінчання найпоширеніших міфів щодо вакцинації. Інформація буде корисною під час спілкування з пацієнтами.

Vaxzevria/AstraZeneca-SKBio/CoviShield (AstraZeneca)



Одна з вакцин проти COVID-19, які використовує Україна, – AstraZeneca. Це векторна вакцина, яку розробила шведсько-британська компанія AstraZeneca разом з Оксфордським університетом. Вакцина, вироблена в ЄС, має торговельну марку Vaxzevria; у Південній Кореї – AstraZeneca-SKBio; в Індії – CoviShield. Схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), ЄС, Канадою, Індією та багатьма іншими країнами для екстреного використання. Застосовується в осіб віком від 18 років.

Ефективність вакцини

За останніми даними досліджень у реальних умовах, тобто після того, як десятки мільйонів людей в усьому світі щепилися цією вакциною, дві дози AstraZeneca захищають від тяжкої форми хвороби та госпіталізації з ефективністю 92% для штаму коронавірусу Дельта та 86% для штаму Альфа [1]. Різні дослідження показали, що вакцина на 80% зменшує ризик заразитися коронавірусом [2] і майже вдвічі зменшує ризик інфікувати невакцинованих близьких і рідних, якщо ви все ж таки захворієте [3].

Як працює

AstraZeneca використовує безпечний вірус застуди, в який вмонтована «інструкція» для продукування специфічних білків коронавірусу. Вектор доставляє цю «інструкцію» в клітини організму людини. Клітини починають виробляти цей білок. Імунна система розпізнає, що білок не належить людині, і виробляє антитіла і Т-клітини до нього. Так організм вчиться, як захиститися в разі зустрічі зі справжнім вірусом. Це добре вивчена технологія, що робить векторні вакцини безпечними. Прикладом вакцини цього типу є вакцина проти гарячки Ебола.

Склад вакцини

Діюча речовина: модифікований аденовірус, що містить у собі специфічний білок коронавірусу, який спричинює імунну відповідь. Допоміжні речовини: L-гістидин і L-гістидин гідрохлорид моногідрат; натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA); магнію хлорид; етанол; полісорбат 80; натрію хлорид; сахароза; вода для ін'єкцій.

Інтервал введення

Інтервал між введеннями вакцини – 4-12 тижнів. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

AstraZeneca в Україні

На кінець вересня Україна отримала 4,9 млн доз вакцини AstraZeneca різних виробників, і вже понад 1,26 млн українців вакцинувались нею. Вакцина доступна в центрах масової вакцинації і пунктах щеплень.

Переваги

За даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World, AstraZeneca європейського і корейського виробництва визнана в 145 країнах світу (станом на 29.09.2021). Це означає, що, якщо ці країни дозволятимуть в'їзд громадян України, щеплення цією вакциною даватиме право перетнути кордон, селитися в готелях і відвідувати публічні місця та заходи.

Додаткові джерела інформації про вакцину:

- сайт AstraZeneca www.astrazeneca.com;
- інформація про вакцину ВООЗ: www.who.int/news-room/feature-stories/detail-the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know.
- Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant, Public Health England, 14.06.2021; https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view_file/479607329?_com_liferay_document_library_web_portlet_DLPortlet_INSTANCE_v2WsRK3ZIEig_redirect=https://

khub.net:443/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266

Джерела:

1. Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020–03.05.2021); <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-report-valutazione-vaccinazione>.
2. Ross J Harris et al. Impact of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. N Engl J Med. 2021; 385:759–760; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM2107717>.

CoronaVac/Sinovac Biotech



Одна з вакцин проти COVID-19, які використовує Україна, – CoronaVac. Це інактивована вакцина, розроблена китайською біофармацевтичною компанією Sinovac Biotech. Схвалена ВООЗ для екстреного використання. Застосовується у 40 країнах, таких як Китай, Туреччина, Аргентина, Бразилія, Мексика, Індонезія, Казахстан, Вірменія, Грузія та ін.

Ефективність вакцини

Згідно з результатами чилійського дослідження, проведеного в лютому-квітні 2021 р., опублікованими в журналі The New England Journal of Medicine, ефективність CoronaVac/Sinovac становить 65,9% у запобіганні захворюванню на COVID-19, штами Альфа і Гамма; 87,5% – у запобіганні госпіталізації та 86,3% – у запобіганні смерті від COVID-19 [1].

Вакцина також довела свою ефективність у запобіганні госпіталізації і смерті внаслідок захворювання, спричиненого штамом Дельта. Дослідження серед мешканців Китаю віком 18-59 років, які здійснював Центр контролю і профілактики захворювань у Гуанчжоу в травні 2021 р. під час спалаху захворюваності на штам Дельта, виявили, що дві дози вакцини мали ефективність у 59% проти симптоматичного захворювання на COVID-19, 70,2% – проти середньої форми тяжкості захворювання і 100% – проти тяжких випадків [2].

Дослідження серед 43,8 тис літніх людей віком від 70 років у штаті Сан-Паулу, Бразилія, із січня по квітень 2021 р., результати якого опубліковані в авторитетному британському медичному журналі The BMJ, показали, що ефективність вакцини CoronaVac/Sinovac проти симптоматичної хвороби, спричиненої штамом Гамма, для людей цієї вікової групи становила 46,8%, ефективність у запобіганні госпіталізації була 55,5%, проти смерті – 61,2%. При цьому для вікової групи 70-74 роки ефективність проти симптоматичної хвороби становила 59%, проти госпіталізації – 77,6%, а проти смерті – 83,9%. Що старші були піддослідні, то нижчою була ефективність вакцини [3].

Як працює

Вакцина CoronaVac – це інактивована вакцина, яка містить у своєму складі неактивний, «вбитий», вірус. Організм реагує на нього і виробляє імунітет. Технології вироблення інактивованих вакцин вже майже 70 років. Першу вакцину за цією технологією розробили ще 1955 року. Це була вакцина від поліомієліту.

Склад вакцини

Діюча речовина: інактивовані вірус SARS-CoV-2. Допоміжні речовини: гідроокис алюмінію – пришвидшує і підсилює дію активного компонента; гідрофосфат натрію 12-водний і гідрофосфат натрію моногідрат – буферні речовини, що стабілізують вакцину, щоб її кислотний рівень збігався з таким нашого тіла; натрію хлорид – є розчинником і корегує сольовий баланс вакцин.

Інтервал введення

Інтервал між введеннями вакцини – 14-28 днів. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

Про виробника

Sinovac Biotech – це китайська біофармацевтична компанія, яка вже 22 роки розробляє і виробляє вакцини, що захищають

від інфекційних захворювань. За час існування компанія захистила мільйони людей. Щороку вона виробляє до 500 млн доз вакцин. Наприклад, проти ентеровірусу, універсального пандемічного грипу, японського енцефаліту і сказу в людей. Саме компанія Sinovac розробила й вивела на ринок вакцини проти гепатиту А та В, вірусів грипу, паротиту. Вакцина проти гепатиту А є прекваліфікованою ВООЗ. Вакцини виробництва Sinovac схвалені в 40 країнах світу.

CoronaVac в Україні

На початок жовтня понад 2 млн українців щепилися вакциною CoronaVac. Наразі країна має приблизно 6 млн доз цієї вакцини. Вона доступна в центрах масової вакцинації, пунктах щеплень, нею вакцинують мобільні бригади.

Переваги

Щеплення вакциною CoronaVac дає змогу подорожувати до 50 країн світу, зокрема до Австрії, Іспанії, Греції, Фінляндії, Швеції, Нідерландів тощо, за даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World станом на кінець вересня.

Додаткові джерела інформації про вакцину:

- інформація про вакцину від ВООЗ: https://bit.ly/CoronaVac_WHO (англійською)

Джерела:

3. Alejandro Jara et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 2021;385:875–884; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107715>.
4. Xiao-Ning Lia et al. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. Emerging Microbes & Infections. 18 Aug 2021; <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.1969291>.
5. Otavio T Ranzani et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. BMJ. 2021;374:n2015; <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2015>.

Comirnaty/Pfizer-BioNTech



Це інноваційна вакцина на платформі мРНК, розроблена німецькою біотехнологічною компанією BioNTech спільно з американським фармакологічним концерном Pfizer. Вакцина дозволена ВООЗ для екстреного використання в осіб від 12 років. Її застосовують у США, Великій Британії, Канаді, ЄС, загалом – у майже 100 країнах світу.

Ефективність вакцини

Ефективність проти так званого дикого варіанту вірусу SARS-CoV-2, який вперше виявили в Ухані, – 95% [1]. Згідно з результатами британського дослідження, опублікованими в авторитетному науковому виданні The New England Journal of Medicine в серпні 2021 р., вакцина Comirnaty/Pfizer має ефективність 93,7% проти симптоматичного захворювання, спричиненого штамом Альфа, і 88% – проти штаму Дельта [2].

Як працює

Має у своєму складі молекули матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК), яка кодує шипоподібний білок оболонки коронавірусу SARS-CoV-2. Після введення вакцини мРНК потрапляє в клітини організму людини й надає їй своєрідну «інструкцію», як продукувати цей білок. Імунна система розпізнає, що білок не належить людині, і виробляє антитіла до нього. Так організм вчиться, як захиститися в разі зустрічі зі справжнім вірусом.

Безпечність

мРНК-вакцини – це інноваційне рішення. Ідея створити вакцину на основі РНК з'явилася ще на початку 1990-х. За останні 25 років було здійснено понад 500 досліджень цієї технології. Але реалізовано її було лише навесні 2020 р., коли почалися клінічні

Продовження на стор. 42.

Вакцини проти COVID-19 в Україні

Продовження. Початок на стор. 41.

дослідження таких вакцин проти COVID-19. Вакцини мРНК є безпечними і не можуть змінити ДНК людини. Невдовзі після того як клітини організму закінчать виконувати інструкції, вони руйнуються і позбавляються від мРНК. мРНК-вакцини не містять живого або інактивованого вірусу.

Склад вакцини

Діюча речовина: мРНК – молекула, яка вчить клітини виробляти коронавірусні білки, необхідні для формування імунної відповіді

Допоміжні речовини: ALC-0315, ALC-0159 і холестерол – ліпідні часточки, які формують захисний бар'єр навколо активного інгредієнта і забезпечують його доставку в клітини; DSPC – фосфоліпід, який стабілізує ліпідний бішар і пришвидшує вивільнення активного компонента, а тому підсилює його дію; дигідрат фосфату натрію і дигідрат фосфату калію – буферні речовини, що стабілізують вакцину, щоб рівень кислотності збігався з таким нашого тіла; натрію хлорид і калію хлорид – розчинники, корегують сольовий баланс вакцини; сахароза – запобігає замерзанню і стабілізує вакцину; вода для ін'єкцій.

Інтервал введення

Інтервал між введеннями вакцини – 21-28 днів. Для повної вакцинації необхідні 2 дози.

Умови зберігання і транспортування

Вакцина потребує наднизьких температур зберігання й транспортування (від -80 до -60 °C). Після розмороження

нерозведена вакцина може зберігатися за температури від +2 до +8 °C до 30 діб. Протягом цього періоду на транспортування можна виділити не більш ніж 12 годин. Після розмороження вакцину заборонено заморожувати повторно. Термін зберігання вакцини після розведення за температури від +2 до +25 °C – 6 годин. Зберігання й логістику мРНК-вакцин, отриманих у межах COVAX, із дотриманням правильного холодового ланцюга в Україні забезпечує Агентство США з міжнародного розвитку USAID. Вакцину, куплену держкоштом, зберігає й транспортує державне підприємство «Укрмедпостач».

Comirnaty в Україні

На початок жовтня понад 3 млн українців щепилися вакциною Comirnaty. Наразі країна має близько 2 млн доз цієї вакцини. Вона доступна в центрах масової вакцинації, пунктах щеплень, нею вакцинують мобільні бригади.

Переваги

Щеплення вакциною Comirnaty дає змогу подорожувати до 125 країн світу, за даними онлайн-видання про візові вимоги різних країн VisaGuide.World станом на початок жовтня.

Додаткові джерела інформації про вакцину:

- інформація про вакцину від ВООЗ: https://bit.ly/Comirnaty_WHO;
- інформація про вакцину від Європейського агентства з лікарських засобів: https://bit.ly/Comirnaty_EMA (англійською)

Джерела:

- Fernando P. Polack et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603–2615; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>.

2. Jamie Lopez Bernal et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021; 385:585–594; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2108891>.

Moderna



Вакцина Moderna (mRNA-1273) – це мРНК-вакцина (інкапсульована в ліпосоми), розроблена американськими Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань (NIAID), Управлінням з удосконалення біомедичних досліджень (BARDA) і компанією Moderna (США).

Препарат внесено до списку вакцин для екстреного використання ВООЗ, а також дозволено для екстреного використання в 74 країнах, в тому числі у США, Великій Британії, Канаді, ЄС та інших країнах.

Вакцина зберігається у вигляді замороженої суспензії за температури від -25 до -15 °C у багатодозовому флаконі. Флакони можна зберігати в холодильнику за температури 2-8 °C протягом 30 днів.

Вакцину Moderna від COVID-19 вводять внутрішньом'язово. Для повноцінної імунізації необхідно отримати дві дози вакцини з інтервалом у 28 днів.

За матеріалами <https://vaccination.covid19.gov.ua/>

Найпоширеніші міфи щодо вакцинації від COVID-19



Вакцинація – це єдиний ефективний спосіб подолання пандемії COVID-19. Стратегічна мета, яку ставить Міністерство охорони здоров'я України, – сформувати в українців колективний імунітет до смертельно небезпечної хвороби. Для цього потрібно, аби щонайменше 70% дорослого населення імунізувалося.

Сьогодні як в Україні, так і у світі є недовіра до вакцин проти COVID-19. Це попри те, що в історії сучасної медицини і фармацевтичних розробок ще не було настільки прискіпливої уваги до окремого лікарського препарату, як до цих вакцин. Одна з причин такої недовіри – поширення неправдивої інформації щодо вакцинації. У цьому матеріалі ми розповімо про найпоширеніші фейки на цю тему і пояснимо, чому не варто їм вірити. Пам'ятайте, що правдиву й вичерпну інформацію про вакцини можуть надати лише медики. Не довіряйте неперевіреному джерелам, дотримуйтеся інформаційної гігієни. І знайте, що вакцинація – це важливий крок до збереження здоров'я і життя!

Міф: Масова вакцинація призведе до мутації коронавірусу

Правда: масова вакцинація не лише не призведе до мутації коронавірусу SARS-CoV-2, а й, навпаки, допоможе запобігти цьому через колективний імунітет. Якщо щепити значну частину населення, то вірусу не буде де мутувати, і ймовірність виникнення нових штамів зменшиться.

Міф: Американський Червоний Хрест заборонив вакцинованим бути донорами крові

Правда: у соцмережах поширюється фейк, ніби Американський Червоний Хрест потребує донорів крові, але люди, яких вакцинували проти COVID-19, начебто не можуть ними стати. Це неправда. На сайті Американського Червоного Хреста зазначено, що люди, яких щепили від COVID-19 інактивованою вакциною (наприклад, CoronaVac від Sinovac) або вакциною виробництва AstraZeneca, Janssen, Moderna, Novavax або Pfizer, можуть здавати кров для донорства відразу після вакцинації.

Міф: Людина може заразитися COVID-19 унаслідок вакцинації

Правда: неможливо заразитися COVID-19 від вакцин, бо жодна з них не містить живого вірусу, здатного спричинити хворобу. Вакцини вчать нашу імунну систему розпізнавати і боротися з коронавірусом. Іноді цей процес може спричинити такі симптоми, як лихоманка. Вони нормальні та є ознакою того, що організм створює захист від вірусу. Якщо невдовзі після вакцинації ви все ж отримали позитивний тест на COVID-19, то можливо, що на момент щеплення вже були інфіковані коронавірусом, але не знали цього.

Міф: Вакцина Pfizer призводить до непліддя в жінок

Правда: поширюється твердження, що нібито вакцина Pfizer/BioNTech навчить імунну систему організму атакувати білок синцитин, який бере участь у формуванні плаценти, а це, своєю чергою, призведе до непліддя в жінок. Це не так. Ще під час клінічних випробувань вакцин кілька досліджуваних жінок завагітніли. Понад 130 тис вагітних у США вакцинувалися проти COVID-19. Дослідження серед понад 35 тис вагітних, яких щепили проти COVID-19 мРНК-вакцинами, засвідчили, що немає жодних доказів того, що вакцини можуть нашкодити вагітній або ембріону.

Міф: Вакцини проти COVID-19 спричиняють імпотенцію

Правда: виробники вакцин запевняють, що не було зафіксовано жодного випадку, коли щеплення проти COVID-19 спричинило б еректильну дисфункцію. Клінічні випробування не виявили таких побічних ефектів. Також виробники ніколи не отримували повідомлень про побічні реакції, пов'язані з еректильною дисфункцією. Водночас зараз проводять дослідження, попередні результати яких свідчать про те, що таку проблему може спричинити перенесена COVID-19.

Міф: Вакцина проти коронавірусу призводить до розсіяного склерозу

Правда: насправді лише в єдиному випадку при випробуванні вакцини AstraZeneca повідомили, що в досліджуваного виявили розсіяний склероз, в іншому – запалення спинного мозку. В обох випадках експерти дійшли висновку, що хвороба не мала стосунку до вакцинації.

Міф: мРНК-вакцини – генетична зброя, яка змінює наші гени

Правда: мРНК-вакцини проти COVID-19 ніколи не потрапляє в ядро клітини, де розташована наша ДНК. мРНК нікуди не інтегрується, не вмонтовується, не потрапляє в ядро клітини, не змінює геном, а через кілька днів руйнується. Це означає, що мРНК не може впливати чи взаємодіяти з нашою ДНК будь-яким чином. Натомість мРНК-вакцини працюють із природними захисними силами організму, щоб безпечно виробити імунітет до COVID-19.

Міф: Нобелівський лауреат Люк Монтаньє заявив, що всі вакциновані від COVID-19 помруть протягом двох років через антитілозалежне посилення інфекції

Правда: Люк Монтаньє не говорив про смерть усіх вакцинованих від COVID-19 протягом двох років. Вчений вважає, що кількість смертей після щеплення збільшиться через антитілозалежне посилення інфекції, коли антитіла, які формуються проти вірусу, посилюють можливість вірусу спричинювати інфекцію, замість того щоб захищати організм. Утім це теж неправда. Ефекту антитілозалежного посилення інфекції під час клінічних випробувань вакцин проти COVID-19 зафіксовано не було. Вакциновані люди рідше хворіють на COVID-19, а якщо хворіють, то переносять хворобу легше. Це означає, що вакцини не спричинюють такого ефекту.

Міф: Якщо людина один раз відмовилася вакцинуватися, вона більше не матиме шансу отримати щеплення безоплатно

Правда: людина, що не отримала щеплення проти COVID-19 з якихось причин, може записатися до списку очікування на вакцинацію. Це можна зробити за допомогою сайту чи застосунку «Дія» або звернувшись до роботодавця, якщо людина належить до груп із високим пріоритетом вакцинації. Також вона може ще раз записатися на вакцинацію через сімейного лікаря чи телефон ресстратури пункту щеплення.

Вакцинація якомога більшої кількості українців є запорукою формування колективного імунітету. Тому щеплення проти COVID-19 отримують усі охочі.

Міф: Авіакомпанії рекомендують людям, яких щепили проти COVID-19, не подорожувати літаками через підвищений ризик утворення тромбів

Правда: Міжнародна асоціація повітряного транспорту заявила, що авіакомпанії не надають таких рекомендацій, а вакциновані проти COVID-19 люди можуть подорожувати літаками без будь-яких обмежень. Під час польоту внаслідок тривалої відсутності руху і тиску повітря, дійсно, можуть розвинути тромбози глибоких вен ніг. Утім вони ніяк не пов'язані з тромбозами судин головного мозку і черевної порожнини, які вкрай рідко реєстрували після вакцинації проти COVID-19. Медичні експерти повідомляють, що немає підстав вважати, що щеплення проти COVID-19 може вплинути на ризик виникнення тромбозів під час повітряних подорожей.

Міф: Вакцинація проти COVID-19 може порушити менструальний цикл

Правда: поки що немає досліджень, які б підтвердили вплив вакцин на менструальний цикл. Порушення менструального циклу – досить поширене явище, яке може бути зумовлене стресом, зміною ваги, фізичної активності та фоновими захворюваннями. У разі порушення циклу після вакцинації варто звернутися до гінеколога.

За матеріалами: <https://moz.gov.ua/article/health/najposhirenishi-fejki-pro-vakcinaciju-vid-covid-19>

Резюме основних змін GINA, 2021



Бронхіальна астма (БА) донині залишається одним із тяжких захворювань, які не лише значуще знижують якість життя пацієнтів, але й загрожують йому. Далеко не в усіх країнах людина, хвора на БА, має доступ до ефективного лікування за допомогою найсучасніших препаратів, тому Глобальна стратегія з лікування і профілактики астми (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA) щороку публікує результати нових досліджень і описує можливості, які вони відкривають для хворих на БА. Алгоритми лікування постійно переглядають, аби дати можливість адаптувати їх під будь-які умови. 2021 року звіт GINA був знову оновлений.

Ключові слова: бронхіальна астма, тяжка астма, контролююча терапія, інгаляційні кортикостероїди, формотерол, фіксована комбінація ІКС-БАТД MART, GINA, рекомендації

Легка форма БА

GINA не виділяє так званий «інтермітуючий» і «легкий персистуючий» перебіг астми, оскільки такий історичний поділ був випадковим і ґрунтувався на неперевіреному припущенні, згідно з яким пацієнти із загостреннями двічі на тиждень або рідше не відповідатимуть на терапію інгаляційними кортикостероїдами (ІКС). Однак такі пацієнти зазнають ризику розвитку тяжких загострень, частоту яких можна зменшити завдяки прийому ІКС.

Сьогодні легку астму визначають як добре контролювану за допомогою Кроків терапії 1 або 2, наприклад використання фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби або підтримувальної контролюваної терапії низької інтенсивності, а саме – шляхом застосування низьких доз ІКС, антагоністів лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) або кромонів. У пацієнтів, яким призначали ІКС-формотерол за потреби, частота застосування, яка свідчить про добре контролювану астму, не визначена.

Зараз GINA переглядає визначення легкої астми.

Визначення «тяжка астма»

Визначення «тяжка астма» було уточнено і сформульовано безвідносно до крокової терапії, оскільки методи лікування на кожному Кроці терапії час від часу змінювалися.

Тяжка БА – це астма, яку не вдається контролювати, незважаючи на оптимізоване лікування високими дозами ІКС і β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД), або яка потребує високих доз фіксованої комбінації ІКС-БАТД для запобігання розвитку її «неконтрольованості». Терапія багатьох пацієнтів із неконтрольованою астмою може бути утруднена через неадекватне або невідповідне лікування, а також через проблеми з дотриманням режиму прийому ліків або наявності в пацієнта супутніх захворювань (хронічний риносинусит, ожиріння тощо). З огляду на це, Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society, ERS) і робоча група Американського товариства спеціалістів у галузі торакальної медицини (American Thoracic Society, ATS) з тяжкої астми визнали, що діагноз тяжкої астми треба встановлювати пацієнтам із рефрактерною астмою і недостатньою відповіддю на лікування супутніх захворювань.

Тяжка астма – це різновид БА, що складно лікується. Це неконтрольована БА, перебіг якої, незважаючи на максимально оптимізовану терапію ІКС/БАТД і контроль обтяжувальних факторів, погіршується при зниженні високих доз [144]. Раніше для визначення цієї форми БА використовували термін «рефрактерна астма», але з появою біологічної терапії він залишився в минулому. Астма не вважається тяжкою, якщо її перебіг помітно поліпшується в разі усунення помилок у техніці інгаляції та покращення прихильності до терапії [144].

Тактика лікування дорослих і підлітків – крокова терапія БА

Рекомендації GINA з лікування дорослих, підлітків і дітей були оновлені 2021 року після огляду доказів для Кроків 1-5. У схему терапії для дорослих і підлітків (рис.) внесені уточнення у вигляді двох варіантів лікування, ключовою відмінністю між ними є спосіб купірування нападу (низькі дози ІКС-формотерол або БАКД). Перший варіант, в якому за потреби для купірування загострень рекомендують використовувати низькі дози фіксованої комбінації ІКС-формотерол, є підходом, якому віддають перевагу, бо він заснований на доказах ефективності й безпеки. Він також пов'язаний із меншими ризиками розвитку тяжких загострень і забезпечує такий самий контроль симптомів астми, як і контролювальний препарат + БАКД за потреби (2-й варіант).

Крок 1

Рекомендована тактика лікування БА на Кроці 1 для дорослих і підлітків: низькі дози ІКС-формотерол – прийом за потреби для полегшення симптомів, а також, за необхідності, перед фізичними навантаженнями (1-й варіант).

Рекомендований:

- як початкове лікування в пацієнтів із клінічними проявами впродовж менш ніж двічі на місяць за відсутності в них факторів ризику загострення (цю групу хворих рідко вивчають);
- у разі переходу на Крок униз (step-down) у пацієнтів із добре контролюваною БА на Кроці 2 лікування.

Продовження на стор. 44.

Дорослі та підлітки старші за 12 років

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

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



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

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

КОНТРОЛЮВАЛЬНА І РЕКОМЕНДОВАНА ПОЛЕГШУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ (1-й варіант)

Використання фіксованої комбінації ІКС-формотеролу як засобу для полегшення симптомів знижує ризик загострень, якщо порівняти з монотерапією БАКД

Кроки 1-2:

за необхідності – низькі дози ІКС-формотерол

Крок 3:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-формотеролом

Крок 4:

підтримувальна терапія середніми дозами ІКС-формотеролом

Крок 5:

додатково – АМТД. Оцінка фенотипу ± анти-IgE, анти-IL5 / 5R, анти-IL4R. Розглянути можливість застосування високих доз ІКС-формотеролу.

Полегшувальна терапія: фіксована комбінація ІКС-формотерол у низьких дозах за потреби

КОНТРОЛЮВАЛЬНА ТА АЛЬТЕРНАТИВНА ПОЛЕГШУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ (варіант 2).

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

Крок 1:

прийом ІКС кожен раз разом із БАКД

Крок 2:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС

Крок 3:

підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-БАТД

Крок 4:

підтримувальна терапія середніми/високими дозами ІКС-БАТД

Крок 5:

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

Полегшувальна терапія: БАКД за потреби

Інші варіанти контролюваної терапії для ліній 1 або 2

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

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

Додавання АМТД, або АЛТР, або перехід на високі дози ІКС

Додавання азитроміцину (у дорослих) або АЛТР; або додавання низьких доз ІКС з урахуванням їх можливих побічних ефектів

Примітки: КДП – кліщі домашнього пилу; ОКС – оральні кортикостероїди; СЛІТ – сублінгвальна імуноterapia.

Рис. Рекомендована початкова контролювальна терапія для дорослих і підлітків із діагностованою БА

Резюме основних змін GINA, 2021

Продовження. Початок на стор. 43.

Приєм низьких доз ІКС-формотеролу за потреби для полегшення симптомів БА на Кроці 1 терапії дорослих і підлітків (*рівень доказовості (РД) В*) підтверджується непрямыми доказами зниження ризику тяжких загострень, якщо порівняти із застосуванням тільки БАКД за потреби (за даними великого подвійного сліпого дослідження [168], а також відкритого дослідження за участю пацієнтів, які відповідали критеріям терапії Кроку 2 [170]). Чотири великі дослідження також показали аналогічне або вираженіше зменшення частоти тяжких загострень проти щоденного прийому ІКС. Нових ризиків щодо безпеки при прийомі будесоніду-формотеролу за потреби при легкій БА не спостерігали [169-171,190].

Важливі висновки GINA стосовно розширення рекомендацій щодо застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби (на Кроці 1)

- У пацієнтів із нечастими періодами симптомів астми можуть розвиватися тяжкі або смертельні загострення [191]. GINA рекомендує адекватно оцінювати і своєчасно усувати фактори ризику загострень, а також контролювати симптоми астми.
- Історичне відокремлення так званої інтермітуючої БА від легкої персистуючої астми є випадковим, без будь-яких доказів різниці у відповіді на застосування ІКС [145]. Було зазначено значуще зниження ризику тяжких загострень при використанні ІКС-формотеролу за потреби, якщо порівняти з БАКД за потреби навіть на тлі прийому БАКД двічі на тиждень або рідше [170].
- Ретроспективний аналіз одного дослідження показав, що один день прийому підвищеної дози будесоніду-формотеролу за потреби знижував короточасний (21-денний) ризик розвитку тяжких загострень, якщо порівняти із застосуванням лише БАКД за потреби [192].
- Як показує практика, пацієнти рідко дотримуються призначеної лікарем схеми щоденного прийому ІКС при нечастих симптомах БА [193]. Це наражає хворих на ризик, що супроводжує монотерапію БАКД (при призначенні схеми: щоденний прийом ІКС + БАКД за потреби).
- Докази безпеки й ефективності монотерапії БАКД відсутні. Історично рекомендації з призначення монотерапії БАКД були засновані на припущеннях, що пацієнти з легкою БА не матимуть користі від прийому ІКС.
- Регулярний прийом БАКД протягом усього одного тижня значно збільшує ризику бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, гіперчутливості і запалення дихальних шляхів, а також знижує відповідь на бронходилататори. Навіть незначне зловживання БАКД (≥ 3 балончики на рік) асоційоване з підвищеним ризиком не лише тяжких загострень, а й, за результатом одного дослідження [89], смерті внаслідок БА.
- Важливою метою GINA є недопущення того, щоб пацієнти поклалися лише на БАКД, а її пріоритетом є уникнення надання суперечливої інформації при навчанні пацієнтів із БА. Раніше таким хворим для полегшення симптомів на самому початку терапії рекомендували монотерапію за допомогою БАКД. Однак пізніше, незважаючи на ефективність БАКД з точки зору пацієнтів, їм повідомляли про необхідність щоденного прийому препарату контролю навіть за відсутності клінічних ознак захворювання – для зменшення використання БАКД. Рекомендація про забезпечення всіх пацієнтів контрольованим препаратом від самого початку терапії (а також при легкій формі астми – ІКС-формотеролом за потреби) дає можливість узгоджено роз'яснити всім пацієнтам важливість не лише полегшення симптомів, але й зниження ризиків, а також не допустити, щоби БАКД були основним ЛЗ для терапії БА.

Практичні рекомендації щодо застосування ІКС-формотеролу при легкій астмі

- Звичайна доза будесоніду-формотеролу за потреби при легкій астмі – це одноразова інгаляція 200/6 мкг (доставлена доза – 160/4,5 мкг), яку приймають щоразу, коли це необхідно, для полегшення симптомів. Максимальна рекомендована добова доза будесоніду-формотеролу за потреби – 72 мкг формотеролу (доставлена доза – 54 мкг). Однак у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) при легкій формі астми такі високі дози застосовували рідко, у середньому використовували приблизно 3-4 дози на тиждень [168-170].
- Після використання низьких доз ІКС-формотеролу за потреби полоскання рота не рекомендується, оскільки цього не робили в жодному з досліджень легкої астми, при цьому збільшення ризику розвитку кандидозу ротової порожнини не зазначалося.
- Застосування інших комбінованих препаратів ІКС-формотеролу за потреби (крім фіксованої комбінації будесоніду-формотеролу) не вивчали. Однак із цією метою також можна застосовувати комбінацію беклометазон-формотерол. Обидва препарати добре зарекомендували себе для використання за потреби в рамках підтримувальної і полегшувальної терапії на Кроках 3-5 [173].
- 6-тижневе дослідження показало, що використання низьких доз будесоніду-формотеролу перед тренуваннями в пацієнтів із легкою астмою знижує частоту бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, так само як і звичайні щоденні низькі дози ІКС і БАКД для полегшення симптомів і перед тренуванням [195]. Потрібні додаткові випробування, але наведене дослідження припускає, що пацієнти з легкою астмою, які приймають ІКС-формотерол за потреби для запобігання загостренням і контролю симптомів, можуть у разі необхідності застосовувати ті самі ЛЗ перед тренуваннями і не потребують прийому БАКД перед фізичним навантаженням (РД В).

Альтернативні варіанти лікування для дорослих і підлітків на Кроці 1 (2-й варіант)

Низьку дозу ІКС приймають щоразу, коли застосовують БАКД (РД В): доказів безпеки й ефективності цього підходу набагато менше, ніж для фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби. Однак це можливо в тих країнах, де така фіксована комбінація недоступна з різних причин (немає в наявності, висока вартість). Докази ефективності цієї стратегії на Кроці 1 є непрямыми (були проведені дослідження з окремими або комбінованими інгаляторами ІКС і БАКД, які призначали на Кроці 2) [196-199]. Ця рекомендація направлена на зниження ризику розвитку тяжких загострень, також були враховані труднощі досягнення

хорошого комплаєнсу до регулярного прийому ІКС у пацієнтів із нечастими симптомами.

Для пацієнтів із частотою симптомів менше ніж двічі на місяць на Кроці 1 GINA з 2014 року пропонує регулярний щоденний прийом низьких доз ІКС для зниження ризику загострень. Ця інформація базується на непрямих доказах досліджень за участю пацієнтів, які відповідали критеріям лікування Кроку 2 (РД В) [145, 190, 200]. Однак у край малоймовірно, що пацієнти, в яких симптоми захворювання проявляються рідше 2 разів на місяць, регулярно використовуватимуть ІКС. Це в результаті наражає їх на ризик, пов'язаний із монотерапією БАКД. Ось чому такий режим більше не рекомендується для цієї групи пацієнтів.

Не рекомендується!

GINA більше не рекомендує для лікування монотерапію БАКД у дорослих і підлітків

Незважаючи на те що інгаляційні БАКД дуже ефективні для швидкого купірування симптомів БА [201], пацієнти, які приймають лише БАКД (якщо порівнювати з ІКС), мають підвищений ризик смерті внаслідок хвороби (РД А) [89] і невідкладної медичної допомоги, пов'язаної з БА (РД А) [203], навіть за наявності хорошого контролю симптомів [204]. Ризик загострень астми і смерті підвищувався зі збільшенням частоти використання БАКД, у тому числі в пацієнтів, які отримували тільки БАКД [89]. Одне довгострокове дослідження регулярного прийому БАКД пацієнтами з вперше діагностованою БА показало гірші результати і нижчу функцію легень, ніж у тих пацієнтів, які від самого початку щодня отримували низькі дози ІКС [205].

Для дорослих пацієнтів інгаляційні антихолінергічні препарати (іпратропій) являють собою потенційну альтернативу БАКД для рутинного полегшення симптомів БА. Однак ці ЛЗ мають повільніший початок дії. Пероральні БАКД і теофілін асоційовані з вищим ризиком побічних ефектів і не рекомендовані до застосування. Не проводилися довгострокові дослідження безпеки для оцінки ризику тяжких загострень при застосуванні цих препаратів для полегшення симптомів у пацієнтів, які паралельно не приймали ІКС.

Представник БАТД формотерол має швидкий початок дії і так само ефективний у дорослих і в дітей [206], як і БАКД. Формотерол знижує ризик тяжких загострень на 15-45% проти БАКД за потреби [207]. Водночас **регулярний або частий прийом БАТД без ІКС категорично не рекомендується через підвищений ризик загострень БА (РД А)** [121, 210].

Крок 2

Рекомендована тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 2: низькі дози ІКС-формотеролу – прийом за потреби для полегшення симптомів, а також, якщо необхідно, перед фізичними навантаженнями (1-й варіант)

Доведено ефективність використання фіксованої комбінації: контролер + засіб для полегшення симптомів у вигляді низьких доз будесоніду-формотеролу:

- Велике подвійне сліпе дослідження легкої астми показало зниження частоти тяжких загострень на 64% проти монотерапії БАКД [168]. Результати аналогічні таким відкритим дослідженням за участю пацієнтів із легкою БА, які раніше приймали лише БАКД (РД А) [170].
- Два великих подвійних сліпих дослідження легкої астми показали, що в разі тяжких загострень ефективність будесоніду-формотеролу за потреби не поступається такій щоденного прийому ІКС [168, 169].
- Два відкритих рандомізованих контрольованих дослідження, в яких продемонстровано, яким чином пацієнти з легкою астмою використовуватимуть ІКС-формотерол за потреби в реальному житті, показали, що ризик тяжких загострень при прийомі будесоніду-формотеролу за потреби був меншим за такий у разі підтримувальної ІКС-терапії (РД А) [170, 171].
- В усіх чотирьох дослідженнях [173, 174, 180, 182] стратегія застосування ІКС-формотеролу за потреби асоціювалася з істотно нижчою середньою дозою ІКС, а не з низькою підтримувальною дозою ІКС.
- Ретроспективний аналіз одного дослідження [168] показав, що один день прийому більш як двох доз будесоніду-формотеролу за потреби сприяє зниженню короточасного (21 день) ризику розвитку тяжких загострень БА, якщо порівняти із застосуванням однієї дози тербуталіну за потреби. Це підтверджує важливість своєчасного прийому ІКС-формотеролу [192].

Найбільш значущі аспекти рекомендації GINA щодо застосування фіксованої комбінації ІКС-формотеролу за потреби

- Необхідність запобігання тяжким загостренням у пацієнтів із легкими або нечастими симптомами. Загострення можуть виникати в результаті впливу непрогнозованих тригерів, таких як вірусні інфекції, алергени, забруднення довкілля, стрес.
- Бажання уникати необхідності щоденного прийому ІКС при легкій БА, оскільки клінічна практика свідчить про незадовільне дотримання такого режиму прийому ІКС у цій групі пацієнтів.
- Дуже невеликі відмінності в ОФВ₁ (приблизно 30-50 мл), контролі симптомів (різниця в оцінці за АСQ-5 приблизно 0,15 проти мінімальної клінічно значущої різниці 0,5), а також кількості днів без симптомів БА (середня різниця 10,6 дня на рік) [168, 169], якщо порівнювати з регулярним прийомом ІКС, були оцінені як менш важливі. Зазначені відмінності не накопичувалися упродовж 12 міс дослідження. Первинними точками в результатах одного дослідження [168] були «тижні добре контрольованої астми», але вони не вважалися надійними, оскільки ґрунтувалися на більш ранній концепції контролю БА і систематично виявлялися необ'єктивними проти результатів у групі ІКС-формотеролу за потреби. Це відбувалося через те, що пацієнтам, які отримували ІКС-формотерол, дозволялося приймати набагато меншу

дозу ІКС на тиждень, ніж пацієнтам на підтримувальній терапії ІКС до того моменту, як тиждень розцінювали як такий, що характеризується недостатнім контролем.

• FeNO (уміст оксиду азоту (NO) у видихуваному повітрі) був значно зниженим як при використанні будесоніду-формотеролу за потреби, так і в разі підтримувальної терапії ІКС. Значної різниці в ефективності при лікуванні будесонідом-формотеролом за потреби за вихідним рівнем еозинофілів або FeNO не було [170, 171].

Альтернативна тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 2: щоденна низька доза ІКС + БАКД за потреби (2-й варіант)

При регулярному щоденному прийомі низьких доз ІКС + БАКД за потреби найважливішим критерієм було зниження ризику розвитку тяжких загострень. Є велика кількість РКД і обсерваційних досліджень, результати яких демонструють значуще зниження ризиків тяжких загострень, госпіталізацій і смертності при регулярному прийомі ІКС у низьких дозах; частота симптомів БА і бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, також зменшувалась (РД А) [190, 200, 202, 211, 212]. Частота тяжких загострень при прийомі низьких доз ІКС зменшувалась удвічі навіть у групі пацієнтів із частотою симптомів 0-1 раз на тиждень [145].

Однак при призначенні пацієнту з легкою астмою щоденного прийому ІКС лікарі мають врахувати вкрай низьку прихильність до підтримувальної терапії ІКС у цій групі пацієнтів, що наражає їх на ризик, пов'язаний із монотерапією БАКД. Надмірне використання БАКД (≥3 200-дозових балончики на рік, у тому числі в середньому – частіше 1 разу на день), асоційоване з підвищеним ризиком тяжких загострень [89, 123], у тому числі, за даними одного дослідження [89], смертності, навіть у тих пацієнтів, які додатково приймають ІКС-умісний контролювальний препарат.

Інші варіанти лікування дорослих і підлітків на Кроці 2

Низьку дозу ІКС приймають кожного разу, коли застосовують БАКД – (у фіксованій комбінації або їх поєднанні в різних інгаляторах), – ще один варіант лікування, коли ІКС-формотерол за потреби недоступний, і пацієнт навряд чи застосовуватиме ІКС регулярно. Докази ефективності такої схеми отримані в ході двох досліджень за участю дорослих і двох досліджень за участю дітей і підлітків, які застосовували ІКС + БАКД окремо або в складі комбінованих інгаляторів [196-198, 213]. Ці дослідження не показали різниці в частоті загострень проти щоденного прийому ІКС.

АЛТР менш ефективні за ІКС [214], особливо при загостреннях (РД А). Перед призначенням монтелукасту лікар має врахувати переваги і ризики препарату і проінформувати пацієнтів про ризик небажаних явищ із боку центральної нервової системи. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) віднедавна вимагає виділяти це попередження про можливий ризик розвитку серйозних побічних ефектів із боку психічного здоров'я пацієнтів [215].

Для дорослих або підлітків, які раніше не отримували контролювальну терапію, регулярна щоденна комбінація низьких доз ІКС-БАТД як стартова підтримувальна терапія зменшує частоту симптомів БА і покращує функцію легень, якщо порівняти з прийомом лише низьких доз ІКС. Але таке лікування не тільки дорожче, воно не знижує ризик загострень проти монотерапії ІКС (РД А) [216].

Пацієнтам із виключно сезонною алергічною астмою (наприклад, на пилок берези) без періодичних симптомів варто починати прийом ІКС щодня або комбінації ІКС-формотеролу за потреби відразу після появи перших симптомів БА і продовжувати протягом 4 тиж після закінчення сезону цвітіння відповідної рослини (РД D).

Не рекомендується!

- ✓ Пролонгована форма теофіліну показала слабку ефективність при астмі (РД В) [217-219], а часті побічні ефекти препарату в разі застосування вищих доз можуть бути небезпечними для життя [220].
- ✓ Кромони (недокроміл натрію і кромоглікат натрію) мають хороший профіль безпеки, але низьку ефективність (РД А) [221-223], а інгалятори, що їх містять, потребують копіткого щоденного промивання, щоб уникнути засмічення.

Крок 3

Перш ніж перейти до Кроку 3, необхідно переконатися у відсутності таких проблем, як неправильна техніка використання інгалятора, незадовільне дотримання режиму прийому ЛЗ і шкідливий вплив довкілля, а також упевнитись у тому, що клінічні симптоми зумовлені саме астмою.

Рекомендована тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 3: підтримувальна і полегшувальна терапія низькими дозами ІКС-формотеролу (1-й варіант)

Для дорослих і підлітків рекомендованим підходом на Кроці 3 є застосування ІКС-формотеролу в низьких дозах для підтримувальної і полегшувальної терапії (maintenance and reliever treatment, MART). Для цього використовують низькі дози ІКС-формотеролу – будесоніду-формотеролу або беклометазону-формотеролу.

У дорослих і підлітків із більш як одним загостренням за попередній рік підтримувальна і полегшувальна терапія ІКС-формотеролом знижувала частоту загострень і забезпечувала такий самий рівень контролю астми при відносно низьких дозах ІКС, якщо порівняти з підтримувальним лікуванням фіксованими дозами ІКС-БАТД або вищими дозами ІКС, із додаванням в обох випадках БАКД за потреби (РД А) [224-229]. У відкритих дослідженнях, в яких не враховували наявність в анамнезі тяжких загострень, підтримувальна і полегшувальна терапія ІКС-формотеролом також значно зменшувала частоту тяжких загострень при нижчій середній дозі ІКС [224, 230].

При підтримувальній і полегшувальній терапії ІКС-формотеролом максимальна рекомендована добова доза формотеролу становить 72 мкг (відміряна доза) (доставлена доза – 54 мкг) для комбінації будесоніду-формотеролу, і 48 мкг (відміряна доза) (доставлена доза – 36 мкг) – для беклометазону-формотеролу.

Не можна використовувати ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, які отримують іншу підтримувальну терапію ІКС-БАТД, через відсутність доказів безпечності й ефективності такої схеми.

Альтернативна тактика лікування дорослих і підлітків на Кроці 3: підтримувальна терапія ІКС-БАТД + БАКД за потреби (2-й варіант)

Підтримувальна терапія ІКС-БАТД + БАКД за потреби: у пацієнтів, які отримують підтримувальну дозу ІКС та БАКД за потреби, додавання БАТД в комбінацію

додатково покращує симптоматику і функцію легень, а також знижує ризик загострень, якщо порівнювати з тією самою дозою ІКС (РД А) [231, 232], але спостерігається лише невелике скорочення використання засобів для полегшення симптомів.

Схвалені інгалятори з фіксованою комбінацією ІКС-БАТД для підтримувального лікування астми на Кроці 3 містять низькі дози ІКС-БАТД: флутиказону пропіонат-формотерол; флутиказону фууроат-вілантерол; флутиказону пропіонат-сальметерол; беклометазон-формотерол; будесонід-формотерол; мометазон-формотерол; мометазон-індакатерол (табл.).

У великому дослідженні в реальних умовах була продемонстрована більша ефективність комбінації флутиказону фууроату і вілантеролу щодо контролю симптомів астми, порівнюючи зі стандартним лікуванням; також не було зазначено жодної різниці в ризику розвитку загострень [235, 236].

Інші варіанти контролювальної терапії БА на Кроці 3 в дорослих і підлітків

• У дорослих пацієнтів з алергічним ринітом (АР), сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу (КДП) і субоптимально контролюваною астмою, незважаючи на застосування від низьких до високих доз ІКС, варто розглянути можливість додавання сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) алергенами за умови ОФВ₁ >70% від прогнозованого [237, 238].

• Ще один підхід до лікування дорослих і підлітків – збільшення дози ІКС до середньої (табл.) [135], але на цьому Кроці він менш ефективний, ніж додавання БАТД (РД А) [239, 240].

• Інші менш ефективні схеми: низькі дози ІКС + АЛТР, або тільки АЛТР (РД А) [241], або низькі дози пролонгованої форми теофіліну (РД В) [242].

• Треба пам'ятати про те, що прийом монтелукасту асоційований із високими ризиками для здоров'я і життя пацієнтів (попередження FDA).

Таблиця (оновлена). Низькі, середні й високі добові дози ІКС (монотерапія або в поєднанні з БАТД)

Дорослі і підлітки (≥12 років)			
Назва препарату	Загальна добова доза ІКС, мкг		
	Низька	Середня	Висока
Беклометазону дипропіонат (ДІПТ, стандартні частинки, ГФА)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазону дипропіонат (ПДІ або ДІПТ, наддрібні частинки, ГФА)	100-200	>200-400	>400
Будесонід (ПДІ або ДІПТ, стандартні частинки, ГФА)	200-400	>400-800	>800
Циклесонід (ДІПТ, наддрібні частинки, ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флутиказону фууроат (ПДІ)	100	200	
Флутиказону пропіонат (ПДІ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказону пропіонат (ДІПТ, стандартні частки, ГФА)	100-250	>250-500	>500
Мометазону фууроат (ПДІ)	Залежить від пристрою DPI – див. інформацію про продукт		
Мометазону фууроат (ДІПТ, стандартні частки, ГФА)	200-400		>400

Примітки: ПДІ (DPI) – порошок для інгаляції; ГФА (HFA) – пропелент гідрофторалкан; ДІПТ (pMDI) – дозований інгалятор під тиском.

Увага!
ІКС в ДІПТ бажано використовувати зі спейсерами!
Необхідно уважно вивчати інформацію від виробника про нові препарати ІКС, у тому числі генерики, оскільки ЛЗ з однаковим умістом тієї самої активної речовини можуть бути клінічно нееквівалентними. Комбіновані інгалятори, що містять антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД), можуть містити різну дозу ІКС.

Це не таблиця еквівалентності. Дози можуть відрізнятися залежно від країни, препаратів, доступних у певній місцевості, нормативного маркування і клінічних рекомендацій. Низькі дози ІКС забезпечують більшу частину клінічних переваг у більшості хворих на астму. Однак реакція на ІКС у різних пацієнтів відрізняється, тому деяким із них можуть знадобитися середні дози ІКС у разі неконтрольованої астми або триваючих загострень, попри хороший комплаєнс і правильну техніку застосування низьких доз ІКС (з/без БАТД). Високі дози ІКС (у поєднанні з БАТД або окремо) необхідні дуже рідко. Їх тривале застосування пов'язане з підвищеним ризиком місцевих і системних побічних ефектів, що потрібно брати до уваги, зваживши потенційну користь. Добові дози в таблиці вказані як відміряні. Читайте про точні дозування в інструкціях із застосування препаратів.

Крок 4

Хоча на груповому рівні найбільшої користі від ІКС досягають при застосуванні низьких доз, індивідуальна відповідь на ІКС варіює. Тому деяким пацієнтам, в яких БА не вдається контролювати низькою дозою ІКС у комбінації з БАТД, незважаючи на дотримання режиму лікування і правильну техніку інгаляції, може бути показано підвищення підтримувальної дози до середньої. На Кроці 4 більше не рекомендуються високі дози ІКС.

Перш ніж перейти до Кроку 4, необхідно переконатися у відсутності таких проблем, як неправильна техніка використання інгалятора, погане дотримання пацієнтом режиму лікування і негативний вплив довкілля, а також підтвердити, що клінічні симптоми спричинені астмою.

Рекомендований підхід до лікування дорослих і підлітків на Кроці 4: підтримувальна і полегшувальна терапія за допомогою середніх доз ІКС у комбінації з формотеролом (1-й варіант)

Для дорослих і підлітків комбінація ІКС-формотеролу для підтримувальної та полегшувальної терапії ефективніше зменшує частоту загострень, ніж така сама підтримувальна доза ІКС-БАТД або вищі дози ІКС (РД А) [228]. Найбільше зниження ризику спостерігали в пацієнтів із тяжкими загостреннями в анамнезі [173], але MART також показала значно більшу ефективність, ніж традиційні методи у відкритих дослідженнях, в яких пацієнтів не відбирали за більшим ризиком

Резюме основних змін GINA, 2021

Продовження. Початок на стор. 43.

загострення [223]. На Кроці 4 режим MART може бути призначений у вигляді підтримувальної терапії середніми дозами будесоніду або беклометазону в комбінації з формотеролом, а як полегшувальний засіб використовували низькі дози ІКС в комбінації з формотеролом. Максимальна рекомендована добова доза формотеролу – 72 мкг в 1 інгаляції (54 мкг доставленої дози) для будесоніду-формотеролу, і 48 мкг (36 мкг доставленої дози) – для беклометазону-формотеролу.

Альтернативне лікування дорослих і підлітків на Кроці 4: середні або високі дози ІКС-БАТД + БАКД за потреби (2-й варіант)

Як було вже зазначено, індивідуальна відповідь на ІКС-БАТД варіює, і деяким пацієнтам із неконтрольованою астмою або частими загостреннями на тлі прийому низьких доз ІКС-БАТД, незважаючи на дотримання режиму лікування і правильну техніку інгаляції, можуть бути призначені середні дози ІКС-БАТД (РД В) [167] + БАКД за потреби в разі, якщо підтримувальна і полегшувальна терапія недоступні. Іноді можуть знадобитися високі дози ІКС-БАТД.

Інші варіанти контролювальної терапії для дорослих і підлітків на Кроці 4

Якщо не вдається досягти стійкого контролю БА за допомогою низьких або середніх доз ІКС-БАТД, можна розглянути додаткову терапію антагоністами мускаринових рецепторів тривалої дії (АМТД) в окремому інгаляторі для пацієнтів віком ≥ 6 років (тіотропій) або в комбінованому (потрійному) інгаляторі для пацієнтів віком від 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фураат-вілантерол-умеклідіній; мометазон-індакатерол-глікопіроній). Додавання АМТД до низьких доз ІКС-БАТД помірно покращує функцію легень (РД А) [188, 247-251], але без особливої різниці в клінічній симптоматиці. У деяких дослідженнях додавання АМТД до ІКС-БАТД незначуще зменшувало частоту загострень, якщо порівнювати з деякими препаратами ІКС-БАТД в низьких або середніх дозах [188, 247-249, 252].

Однак у пацієнтів із загостреннями на тлі прийому низьких доз ІКС-БАТД, перш ніж розглядати можливість додавання АМТД, дозу ІКС потрібно збільшити принаймні до середньої, або лікування має бути переведено на MART ІКС-формотеролом. В одному дослідженні частота тяжких загострень була нижчою в пацієнтів, які отримували вищі дози флутиказону фураату + вілантеролу (ІКС-БАТД), ніж у хворих, які отримували нижчі дози флутиказону фураату-вілантерол-умеклідіній (ІКС-БАТД-АМТД) [250].

Недостатньо доказів для підтримки ІКС-АМТД на Кроці 4 проти комбінації низьких або середніх доз ІКС-БАТД; усі дослідження проводили з ІКС і тіотропієм в окремих інгаляторах [248]. В одному аналізі відповідь на додавання АМТД до середньої дози ІКС, за ОФВ₁, АСQ і частотою загострень, не змінювалася залежно від вихідних демографічних даних, індексу маси тіла, ОФВ₁, оборотності ОФВ₁ або статусу некурця чи відмови від куріння в минулому [253].

Можна розглянути доцільність СЛІТ у дорослих пацієнтів з АР і сенсibiliзацією до КДП за наявності субоптимального контролю астми на тлі прийому низьких, середніх або високих доз ІКС за умови, що ОФВ₁ $>70\%$ від прогнозованого.

Ефективність будесоніду в середніх або високих дозах може бути поліпшена за рахунок прийому 4 рази на добу (РД В) [254, 255], проте при цьому можливі проблеми з дотриманням такого режиму. Інші ІКС можна приймати двічі на добу (РД Д). Інші препарати на додаток до ІКС у середніх/високих дозах для дорослих/підлітків менш ефективні за БАТД. Серед них АЛТР (РД А) [256-260] або низькі дози пролонгованої форми теофіліну (РД В) [218]. Однак жодну з цих схем не порівнювали з MART ІКС-формотеролом.

Крок 5**Рекомендоване лікування дорослих, підлітків і дітей на Кроці 5: необхідно провести експертну оцінку, визначення фенотипу і призначити додаткову терапію.**

Пацієнти будь-якого віку зі стійкими симптомами або загостреннями, незважаючи на правильну техніку інгаляції і хорошу прихильність до лікування на Кроці 4, і для яких уже були розглянуті інші варіанти лікування, мають бути направлені до фахівця із досвідом у діагностиці й лікуванні тяжкої астми (РД Д) [144].

За наявності тяжкої астми, так само як і астми легкого/середнього ступеня тяжкості [260], показники учасників РКД можуть не відповідати таким пацієнтів, яких спостерігають у клінічній практиці. Наприклад, у реєстраційному дослідженні було показано, що понад 80% осіб із тяжкою астмою були б виключені з недавніх нормативних досліджень біологічної терапії [263].

Варіанти лікування астми, що важко лікується, і тяжкої астми в підлітків і дорослих, які можуть бути розглянуті після оптимізації вже призначеної терапії (із урахуванням місцевої доступності та умов страхової медицини):

- **Комбінацію високих доз ІКС-БАТД** можна розглядати для дорослих і підлітків, але в більшості пацієнтів збільшення дози ІКС зазвичай не має додаткових переваг (РД А) [128, 135, 240]. Крім того, є підвищений ризик розвитку побічних ефектів, зокрема пригнічення функції надниркових залоз [264]. Високі дози рекомендуються тільки на експериментальній основі впродовж 3-6 міс у разі неможливості досягти хорошого контролю астми за допомогою середніх доз ІКС + БАТД і/або третього контролювального препарату (наприклад, АЛТР або пролонгованої форми теофіліну (РД В) [218, 259]).

- **АМТД** додатково можуть бути призначені в окремому інгаляторі пацієнтам віком від 6 років (тіотропій) або в комбінованому (потрійному) інгаляторі для пацієнтів віком від 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фураат-вілантерол-умеклідіній; мометазон-індакатерол-глікопіроній), у тих випадках, коли астма погано контролюється за допомогою середніх або високих доз ІКС-БАТД [188, 248-250, 253]. Додавання АМТД до ІКС-БАТД помірно покращує функцію легень (РД А), але майже не впливає на клінічні симптоми. У деяких дослідженнях додавання АМТД помірно збільшувало час до розвитку тяжкого загострення, що потребувало ОКС (РД В) [188, 248, 249]. При призначенні

комбінованої терапії ІКС-БАТД-АМТД пацієнтам із загостреннями на тлі прийому ІКС-БАТД важливо призначити достатню дозу ІКС, а не використовувати комбінацію низьких доз ІКС-БАТД-АМТД.

- **Додавання азитроміцину** (тричі на тиждень) може бути розглянуто після направлення до фахівця для дорослих пацієнтів із персистуючими симптомами астми на тлі прийому високих доз ІКС-БАТД. Перш ніж розглядати можливість додавання азитроміцину, необхідно дослідити мокротиння на наявність атипичних мікобактерій, провести ЕКГ – на виявлення подовженого інтервалу QTc (повторити дослідження через місяць після лікування), а також врахувати ризик підвищення стійкості до протимікробних препаратів [265]. При прийомі азитроміцину в дозі 500 мг тричі на тиждень частою побічною дією є діарея [266]. Лікування азитроміцином рекомендується упродовж не менш ніж 6 міс, оскільки через 3 міс в клінічних випробуваннях явного поліпшення не спостерігали [266, 505]. Докази для цієї рекомендації було отримано на основі результатів метааналізу двох клінічних досліджень у дорослих зі стійкими симптомами астми, що показали зменшення частоти загострень при прийомі середніх або високих доз ІКС-БАТД пацієнтами з еозинофільним або нееозинофільним профілем і високих доз ІКС-БАТД (РД В) [267]. Додаткове призначення азитроміцину дорослим рекомендується тільки після консультації спеціаліста через можливість розвитку індивідуальної та популяційної резистентності мікроорганізмів до цього антибіотика [266].

- **Додавання анти-IgE** (омалізумаб) показано пацієнтам у віці ≥ 6 років із помірно або тяжкою алергічною астмою, яку не вдається контролювати на Кроках 4-5 (РД А) [268, 269].

- **Додавання анти-інтерлейкіну-5/5R** (анти-IL-5/5R; підшкірне введення меполізумабу пацієнтам віком ≥ 6 років; внутрішньовенне введення реслізумабу пацієнтам віком ≥ 18 років; підшкірне введення бенралізумабу пацієнтам віком ≥ 12 років) показано в разі тяжкої еозинофільної астми, яка не піддається контролю на Кроках 4-5 (РД А) [270-274]. Дані про ефективність меполізумабу в дітей віком 6-11 років обмежені одним невеликим відкритим неконтрольованим дослідженням [275].

- **Додавання анти-IL-4R α** (підшкірне введення дупілумабу) можливе в пацієнтів віком ≥ 12 років із тяжкою астмою 2-го типу або в осіб, які потребують підтримувального лікування оральними кортикостероїдами (ОКС) (РД А) [276-278].

- **Лікування за результатами дослідження мокротиння:** для дорослих із персистенцією симптомів і/або загостреннями, незважаючи на високі дози ІКС або ІКС-БАТД, лікування може бути скореговано залежно від рівня еозинофілії ($>3\%$) в індукованому мокротинні. Така стратегія при тяжкій астмі сприяє зменшенню частоти загострень і/або зниженню доз ІКС (РД А) [174], однак лише деякі лікарі нині мають доступ до рутинного дослідження мокротиння.

- **Додаткове лікування з проведенням бронхіальної термопластики** може бути розглянуто в деяких дорослих пацієнтів із тяжкою астмою (РД В) [144]. Докази обмежені окремими пацієнтами. Довгострокові ефекти, якщо порівняти з контрольною групою пацієнтів (у тому числі пов'язані з функцією легень), невідомі.

- **Додавання низьких доз ОКС** (еквівалент 27,5 мг/добу преднізолону) можуть бути ефективні в деяких дорослих із тяжкою астмою (РД Д), але часто пов'язані зі значними побічними ефектами (РД А) [280-282]. ОКС варто розглядати лише в дорослих із поганим контролем симптомів і/або частими загостреннями на тлі правильної техніки інгаляції і дотримання режиму лікування на Кроці 5, за умови виключення інших супутніх чинників і додаткових методів лікування, у тому числі біопрепаратів. Необхідно попередити пацієнтів про можливі побічні ефекти ОКС [281]. На тлі їх прийому важливо контролювати пацієнтів на предмет ризику пригнічення надниркових залоз і остеопорозу. При призначенні ГКС більш як на 3 міс треба провести консультацію щодо способу життя і за необхідності призначити препарати для профілактики остеопорозу [283].

- **MART ІКС-формотеролом:** немає прямих доказів про доцільність призначення MART пацієнтам, які отримують додатково АМТД або біологічну терапію. Однак варто враховувати, що в разі переведення пацієнта з MART на стандартну терапію ІКС-БАТД + БАКД за потреби підвищується ризик загострень.

Додаткове призначення азитроміцину (у дорослих)

Результати нового метааналізу і стурбованість із приводу проблеми антибіотико-резистентності пояснюють вибір азитроміцину як додаткового ЛЗ до схеми лікування тяжкої астми в пацієнтів віком від 18 років (після консультування фахівцем на 5-му Кроці). Немає достовірних доказів ефективності азитроміцину в поєднанні із середніми дозами ІКС-БАТД. Рекомендації щодо призначення «макролідів» були змінені на «азитроміцин», оскільки всі отримані докази пов'язані із застосуванням азитроміцину.

Еозинофілі крові – відповідність критеріям для біологічного лікування

Рівень еозинофілів у крові визначають повторно в тих пацієнтів із тяжкою БА, в яких під час першого обстеження він був низьким. Така необхідність підтверджена дослідженням, яке показало, що в 65% пацієнтів, які отримували середню або високу дозу ІКС-БАТД, рівень еозинофілів змінювався впродовж 12 місяців. Для визначення показань до біологічної терапії клініцистам рекомендується оцінити рівень еозинофілів у крові залежно від референсних значень конкретної лабораторії. Щоб уникнути неоднозначності оцінки зазначеного критерію під час встановлення діагнозу тяжкої астми був запропонований інший варіант критеріальної оцінки рівня еозинофілів, який використовують різні медичні установи (наприклад, ≥ 150 або ≥ 300 /мкл).

За матеріалами Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org

Підготувала Ірина Чумак



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!





НІКСАР®

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

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10 МГ

НА ДОБУ¹

НОВИНКА

20 МГ

НА ДОБУ²

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

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **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, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг. Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. + для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

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



BERLIN-CHEMIE
MENARINI