

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



№ 4 (57)
2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37631



Подія

Різдвяні читання у Львові
з імунології та алергології

Читайте на сторінці 7



Доктор медицини,
професор
Торстен Зубербер

Оптимізація вибору
антигістамінних препаратів
при лікуванні кропив'янки
та алергічного риніту

Читайте на сторінці 18



Доктор медичних наук
Анастасія Бондаренко

Лабораторна діагностика
спадкового
ангіоневротичного
 набряку

Читайте на сторінці 12



Кандидат медичних наук

Едуард Ходош

Причини, особливості
і тактика ведення
COVID-19-асоційованої
пневмонії, ускладненої
гострим респіраторним
дистрес-синдромом

Читайте на сторінці 13



Рекомендації GOLD

Кишенькове керівництво
Глобальної стратегії
діагностики, лікування
і профілактики ХОЗЛ, 2021

Читайте на сторінці 28

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

С1-ІНГІБІТОР 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 (людина), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людина) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітору 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.
• 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. Частоти визнаються 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), 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 післярестраційних 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, блювотина; **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 заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник рестраційного посвідчення.** Шайєр Сервісес БВБА (ShireServices BVBA), Рю Монтоєр 47, В – 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansoetegui 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



Аллегра®*

Оригінальний фексофенадин¹

**Фексофенадин
рекомендований**
експертним консенсусом США,
як можливий
для застосування
у пілотів⁴

**ЖИВИ ЖИТТЯМ,
а не алергією!**



Для симптоматичного
лікування **хронічної
ідіопатичної кропив'янки
та сезонного алергічного
риніту^{2,3}**



Не спостерігалось
статистично значущих
змін QT-інтервалу
порівняно з плацебо²



Не виявлено
істотного впливу
на функцію ЦНС^{2,3}



Дорослим
і дітям
з 12 років^{2,3}



Початок дії протягом
60 хвилин^{2,3}



Тривалість дії
до 24 годин^{2,3}



Лише
1 таблетка
на добу^{2,3}

Джерела: *Мається на увазі Аллегра® 120мг та Аллегра® 180мг. 1. Наказ МОЗ України №663 від 07.09.2009 "Про затвердження Переліку референтних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів". 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аллегра® 120 мг, таблетки, вкриті оболонкою. РП UA/8500/01/01. Наказ МОЗ України №1970 від 15.09.2021. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аллегра® 180 мг, таблетки, вкриті оболонкою. РП UA/8500/01/02. Наказ МОЗ України №2034 від 23.09.2021. 4. Huang, Cz., Jiang, Zh., Wang, J. et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pharmacol Toxicol 20, 72 (2019).

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua. MAT-UA-2101794-1-0-11/2021

SANOFI

C. Huang, Z. Jiang, J. Wang, Y. Luo, H. Peng, Китай

Антигістамінна дія і профіль безпеки фексофенадину

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Як антигістамінний препарат (АГП) нового покоління фексофенадин широко використовують при алергічних захворюваннях (АЗ). Однак досі немає сукупних даних щодо ефективності і безпеки (побічні і седативні ефекти та вплив на когнітивні/психомоторні функції) фексофенадину проти інших АГП і плацебо. Метою цієї роботи стала систематична оцінка відповідних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) у базах Embase, Cochrane і PubMed з моменту створення препарату до 1 січня 2018 року. В аналіз було включено 51 дослідження (n=14551).

Ключові слова: фексофенадин, ефективність, безпека, небажані явища, алергічні захворювання, порівняльний аналіз.

Актуальність АЗ і місце АГП II покоління в їх лікуванні, вимоги до безпеки і ефективності АГП

Поширеність таких АЗ, як алергічний риніт (АР), алергічна бронхіальна астма (АБА), хронічна ідіопатична кропив'янка (ХІК) і атопічний дерматит (АД), продовжує зростати в усьому світі останні кілька десятиріччів [1]. Симптоми, які супроводжують АЗ, значно погіршують якість життя і працездатність пацієнтів [2]. Для терапії АЗ як засоби першої лінії традиційно використовують АГП, але АГП I покоління більше не рекомендовані через побічні ефекти (ПЕ), у тому числі гепато- і кардіотоксичність, седативну дію, антихолінергічні ефекти і недостатню селективність щодо H₁-рецепторів [4].

Сьогодні перевагу віддають АГП II покоління завдяки їхній помірній седативній дії та більш вираженому і стійкому лікувальному ефекту. Однак деякі АГП II покоління використовують рідко через очевидну кардіотоксичність цих засобів [5].

Як АГП нового покоління і активний метаболіт терфенадину – високоселективного антагоніста H₁-рецепторів – фексофенадин виявляє виражену антигістамінну дію [6] без кардіотоксичного ефекту і з мінімальними ПЕ з боку печінки, оскільки в ній метаболізується лише близько 5% фексофенадину [7].

Фексофенадин не долає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), тому не здатен чинити седативну дію і зумовлює інші небажані ефекти з боку центральної нервової системи.

Мета цього дослідження – проаналізувати антигістамінні ефекти і безпеку фексофенадину в здорових осіб і пацієнтів з АЗ, у тому числі АР, АБА, ХІК і АД, порівнюючи з іншими АГП або плацебо.

Аналіз даних численних досліджень щодо ефективності фексофенадину

Були включені РКД, в яких порівнювали антигістамінні ефекти і безпеку фексофенадину з такими іншими

АГП або плацебо. Учасниками цих РКД були здорові добровольці і пацієнти з АЗ, які потребували антигістамінної терапії. АГП оцінювали за ступенем інгібування гістамін-індукованих пухирів і гіперемії (через 24 год після лікування); безпеку оцінювали за частотою ПЕ, седативних ефектів і зміни показників когнітивної/психомоторної функції (через 3-5 год після лікування). Оцінку когнітивних/психомоторних функцій охоплювала дослідження критичної частоти злиття світлового мерехтіння (critical flicker fusion; CFF), час прийняття вибору (choice reaction time; CRT), тест на компенсаторне відслідковування (compensatory tracking test; СТТ), лінійні аналогові рейтингові шкали для седативного ефекту (line analogue rating scales for sedation; LARS) і візуальні аналогові шкали (visual analogue score; VAS) сонливості, які використовували для оцінки здатності до обробки інформації, швидкості реакції, ступеня концентрації уваги, пильності і стомлюваності, а також сонливості. Із 96 знайдених повнотекстових робіт лише 51 було залучено до метааналізу за відповідністю критеріям включення. Із них 20 (39,2%) досліджень були паралельними, а 31 (60,8%) – перехресними. Загальна кількість учасників становила 14551 особу (45,0% – чоловіки), середній вік становив 31,7 року. Серед досліджуваних було 3024 здорові особи, 10521 випадок АР, 536 випадків ХІК, 470 – полінозу.

Антигістамінні ефекти

• Пригнічення гістамін-індукованих висипань

Про пригнічення індукованих гістаміном висипань (пухирів) на тлі застосування фексофенадину повідомлялося в 6 роботах – в 1 порівнювали з АГП I покоління, у 5 – з АГП II покоління і в 5 – з плацебо. Порівняння фексофенадину і АГП I покоління не увійшло до метааналізу, оскільки було знайдено тільки 1 дослідження. Якщо порівнювати з АГП II покоління, рівні інгібування індукованих гістаміном висипань не розрізнялися (зважаючи на середню різницю (ЗСР) = -17,56; 95% ДІ від -44,77 до 9,65; p=0,21).

Гетерогенність становила 99%, що може бути зумовлене несумісними дозами фексофенадину й АГП II покоління. Як було показано, проти плацебо фексофенадин значно швидше інгібував зумовлені гістаміном висипання (рис. 1).

• Пригнічення гістамін-індукованої гіперемії (вазодилатації)

Про пригнічення гістамін-індукованої гіперемії (вазодилатації) на тлі прийому фексофенадину повідомлялося в 6 дослідженнях. Лише в 4 із них порівняння проводили з АГП II покоління, ступінь інгібування ними гіперемії не відрізнявся (ЗСР=4,58; 95% ДІ 40,70-49,85; p=0,84). У 5 дослідженнях, в яких порівняння проводили з плацебо, фексофенадин значно швидше інгібував гістамін-індуковану гіперемію (ЗСР=35,75; 95% ДІ 18,67-52,83; p<0,00001) (рис. 2). Гетерогенність може бути зумовлена несумісними дозами фексофенадину та АГП II покоління. Аналіз чутливості показав, що результати метааналізу були аналогічними.

Безпека

• Частота ПЕ

У 41 дослідженні аналізували ПЕ після прийому фексофенадину. Із них 10 робіт порівнювали фексофенадин з АГП I покоління, 22 – з АГП II покоління і 37 – із плацебо. Проти АГП I покоління фексофенадин показав значуще меншу частоту ПЕ (ВШ=0,446; 95% ДІ 0,214-0,929; p=0,031). Частота ПЕ при застосуванні фексофенадину та АГП II покоління була порівнянною (ВШ=0,987; 95% ДІ 0,815-1,195; p=0,890). При порівнянні з плацебо частота ПЕ у групах не відрізнялася (ВШ=0,999; 95% ДІ 0,863-1,156; p=0,987).

• Частота седативних ефектів

Аналіз седативних ефектів на тлі застосування фексофенадину проводили в рамках 46 досліджень. Із них 10 робіт порівняння проводили з АГП I покоління, 27 – з АГП II покоління і 38 – із плацебо. Проти АГП I покоління фексофенадин продемонстрував значно нижчу частоту седативних ефектів (ВШ=0,265; 95% ДІ 0,072-0,976; p=0,046). Проти АГП II покоління в групі фексофенадину частота седативних ефектів також була нижчою (ВШ=0,578; 95% ДІ 0,369-0,906; p=0,017). У групах плацебо і фексофенадину частота седативних ефектів була порівнянною (ВШ=1,608; 95% ДІ 0,884-2,924; p=0,120).

Когнітивна/психомоторна функція CFF – дослідження, під час якого при певній частоті світлових спалахів мерехтіння зливається і сприймається людиною як безперервне світло. Що швидше відбувається злиття, то нижча здатність обробляти інформацію. Цей параметр досліджували в 6 з наведених досліджень.

Було показано, що фексофенадин приводить до значно меншої зміни CFF проти АГП I покоління (ЗСР=1,73; 95% ДІ 1,14-2,32; p<0,00001), а аналіз підгрупи показав, що фексофенадин у дозі 120 мг/добу спричинявав значно меншу зміну CFF проти прометазину (ЗСР=1,62; 95% ДІ 1,33-1,91; p<0,00001). Показник CFF не відрізнявся в групах прийому фексофенадину та АГП II покоління (ЗСР=0,20; 95% ДІ 0,16-0,56; p=0,28), а аналіз підгрупи продемонстрував значно меншу зміну CFF проти олопатадину (ЗСР=0,37; 95% ДІ 0,24-0,49; p<0,00001). Також CFF був однаковим у групах прийому плацебо і фексофенадину (ЗСР= -0,15; 95% ДІ 0,37-0,06; p=0,17).

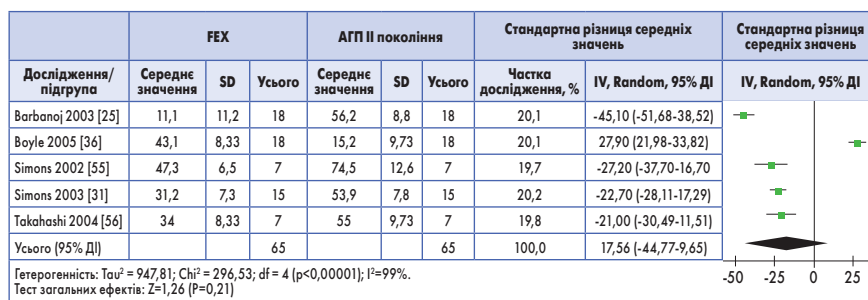


Рис. 1. Частота супресії гістамін-індукованих висипань: фексофенадин (FEX) проти АГП II покоління

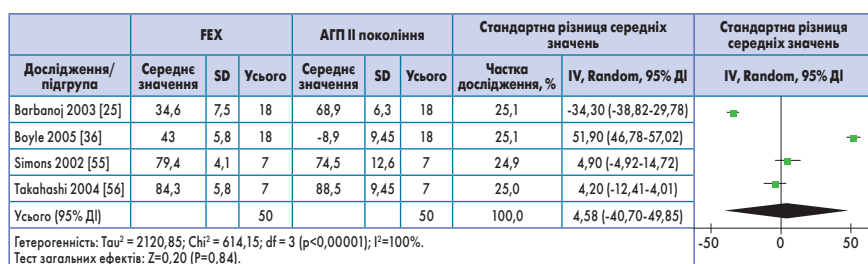


Рис. 2. Частота супресії гістамін-індукованої гіперемії: фексофенадин (FEX) проти АГП II покоління

Продовження на стор. 8.

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: цефдинір 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. Цефдинір. Код АТХ J01D D15. **Показання.** Для лікування інфекцій легкого та середнього ступеня, спричинених чутливими до цефдиніру 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 ефективне, як і дозування **2 рази на добу. Протипоказання.** Підвищена чутливість до цефдиніру 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. Сакаганського, 139. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП UA/17823/01/01 від 17.12.2019 до 17.12.2024

3-ДІНІР (cefdinir); 5 мл суспензії містять цефдиніру 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 цефдиніру 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, макулопупульозний висип, нудота. **Заявник.** ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського, 139. **Виробник.** Сенс Лабораторіс Пвт.Лтд. VI/51B, 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

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розміщення у 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: 20.12.2021 р.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу 3-ДІНІР.

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM



Новий зграєць — нові можливості: пероральні цефалоспори в епоху антибіотикорезистентності

У листопаді 2021 року у форматі онлайн відбувся IV Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP, час проведення якого збігався з Всесвітнім тижнем поінформованості про антибіотики. Захід об'єднав провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії щодо контролю над розвитком антибіотикорезистентності. У рамках робочої програми конференції провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик представив доповідь, присвячену місцю групи цефалоспоринових антибактеріальних препаратів у лікуванні бактеріальних інфекцій.

Ключові слова: цефдінір, цефалоспори, антибіотикотерапія, алергія на пеніцилін, пероральні антибіотики.



Я.О. Дзюблик

Ще в 1945 р. італійським професором Джузеппе Бротцу був виділений плісневий гриб *Cephalosporium acremonium*, в якого виявилася здатність пригнічувати розмноження *Salmonella typhi*. Із цього гриба було синтезовано антибіотик (АБ) цефалоспорин С. Він широко застосовується в клінічній практиці і став прародичем класу АБ, відомого як цефалоспори.

На прикладі представлених нижче клінічних випадків розглянемо проблему вибору антибактеріального препарату залежно від конкретної клінічної ситуації.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 67 років, звернувся за медичною допомогою зі скаргами на задишку під час незначного фізичного навантаження, інтенсивність якої суттєво збільшилась, на підвищення температури тіла до 37,4 °С, кашель із виділенням мокротиння темно-жовтого кольору, відчуття скутості в грудній клітці, пітливість і слабкість. Хворіє 3 дні, після перетвої і переохолодження на риболовлі. В анамнезі – куріння протягом 30 років (до 2015 року). 2008 року встановлено діагноз – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Натепер для лікування отримує салметерол/флутиказон у дозах 50/500 мкг по 1 інгаляції двічі на добу; тіотропій у дозі 18 мкг 1 інгаляції 1 р./добу, салбутамол – за потреби. Перкуторно над легенями коробковий звук. Аускультативно дифузно різко послаблене дихання, розсіяні сухі

низькотональні хрипи на видиху. ПЛР тест на SARS-CoV-2 негативний. Рентгенологічно: дифузний пневмосклероз, явища емфіземи, вогнищевих та інфільтративних змін не виявлено. За даними спірометрії (ОФВ₁ = 46%, ФЖЄЛ = 87,5%, ОФВ₁/ФЖЄЛ = 0,43) пацієнта було віднесено до групи GOLD 2. Таким чином, у пацієнта було встановлено діагноз ХОЗЛ, фаза інфекційного загострення.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 33 роки, індекс маси тіла 31,3 кг/м², захворів гостро – із підвищенням температури тіла до 39,2 °С, кашлем із виділенням мокротиння коричнево-сірого кольору, болем у правій половині грудної клітки, зі слабкістю і пітливістю. Хворіє 5 днів, застосовував парацетамол, німесулід, вітамін С та інгаляції із декаметоксидом без ефекту. В анамнезі – алергія на пеніцилін, також відомо, що пацієнт отримав курс антихелікобактерної терапії (амоксцилін, кларитроміцин) 2 міс тому з приводу виразки 12-палої кишки. Об'єктивно: АТ 150/90 мм рт. ст.; ЧСС 100/хв; SpO₂ 96%. Над легенями аускультативно послаблене везикулярне дихання над правою легенєю і крепітація у 3-4-му мікрореберті по сосовій лінії справа. У загальному аналізі крові незначний лейкоцитоз зі зсувом формули ліворуч і підвищення ШОЕ (45 мм/год). Комп'ютерна томографія підтвердила наявність інфільтрації в правій легені. Був встановлений діагноз – негоспітальна пневмонія (НП)

верхньої частки правої легені, нетяжкого перебігу, 2-га клінічна група.

В обох пацієнтів були показання для проведення антибіотикотерапії. Підходящим варіантом лікування цих пацієнтів виявився препарат III покоління цефалоспоринових цефдінір, який нещодавно з'явився на українському фармацевтичному ринку під назвою 3-Дінір.

Препарат цефалоспоринов III покоління – цефдінір (препарат 3-Дінір виробництва ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна) містить амінотіазольну і вінілову групи. Амінотіазольна група підвищує афінність молекули АБ до пеніцилін-зв'язувального білка бактерій, вінілова група полегшує всмоктування препарату без етерифікації, а тому біодоступність АБ не залежить від прийому їжі. Крім цього перевагою цефдініру є стійкість до більш як 13 нових бета-лактамаз розширеного спектра (табл. 1).

Біодоступність цефдініру становить 16-21% і знижується в разі застосування більших доз препарату і вживання його з жирною їжею.

Максимальної концентрації в крові препарат досягає через 2-4 год після прийому. Цефдінір не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, але може подолати плацентарний бар'єр. Дані щодо виділення в грудне молоко відсутні, тому застосування цефдініру не рекомендовано для жінок, які годують груддю.

Препарат практично не зазнає метаболізму і виводиться з організму із сечею переважно в незміненій вигляді (при прийомі 300 мг і 600 мг препарату – відповідно 18,4% і 11,6% прийнятої дози). Період напіввиведення становить 1,7 (±0,6) год, це дає можливість використовувати препарат двічі або один раз на добу, що покршує комплаєнс.

За величиною мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) цефдінір має хорошу активність щодо *S. pneumoniae*, хоча дещо поступається цефподоксиму, але за ефективністю проти *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* і *Staphylococcus aureus* значуше перевершує інші цефалоспори (табл. 2). Ба більше, активність цефдініру вища за таку парентеральних цефалоспоринов (табл. 3). Таким чином, препарат має суттєві переваги навіть над парентеральними цефалоспориномі і є активним щодо широкого кола збудників.

Отже, 3-Дінір можна застосовувати для лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), зокрема негоспітальних (спричинених пневмококом, гемофільною паличкою і *Moraxella catarrhalis*), інфекцій ЛОР-органів (риніосинусити, тонзиліти), уражень шкіри і м'язів тканин.

У терапії інфекційних загострень ХОЗЛ або хронічного бронхіту можна застосовувати препарат у дозі 300 мг 2 р./добу або 600 мг 1 р./добу, у разі пневмонії – у дозі 300 мг 2 р./добу.

Можливе застосування 3-Дініру в педіатричній практиці, є спеціальна форма випуску – порошок для оральної суспензії для дітей. Так, наприклад, американське товариство педіатрів рекомендує цефдінір для лікування середнього отиту як препарат першої лінії в дітей зі алергією на пеніцилін.

Товариство педіатричних інфекційних хвороб і Американське товариство інфекціоністів пропонує застосовувати цефдінір для лікування НП, спричиненої *Haemophilus influenzae*, у дітей з алергією на пеніцилін як препарат другого ряду (Bradley et al., 2011).

Відомо, що 50% дітей відмовляються приймати препарати, 75% із них – через неприємний смак, а 90% американських педіатрів називають гіркий смак препарату основною причиною відмови дітей від лікування, тож комплаєнс у цій віковій когорті педіатричної популяції варіює від 11 до 93% (Batchelor and Marriott, 2015; Milne and Bruss, 2008). І в цьому плані вибір – за цефдініром, оскільки він має доволі приємний смак на відміну від більшості дитячих форм АБ, зокрема якщо порівнювати за азитроміцином, ко-тримоксазолом, кларитроміцином, ко-амоксиклавом та ін. – смакова привабливість у порядку спадання: цефдінір > цефіксим > азитроміцин > котримоксазол кларитроміцин > амоксицилін/клавулат > цефподоксим > цефуроксим (Sader and Jones, 2007).

Отже, дитяча форма 3-Дініру характерується зручністю дозування, незалежністю від прийому їжі, можливістю однократного застосування, приемними органолептичними властивостями, що в комплексі сприяє кращій прихильності до лікування

У численних публікаціях підтверджується застосування цефдініру як альтернативи парентеральним цефалоспорином для лікування ІНДШ, інфекційних уражень шкіри тощо (Anzueto, Bishai and Pottumarthy, 2007; Chatterjee, Moland and Thomson, 2005; Guay, 2002; Sader and Jones, 2007).

Продовження на стор. 6.

Таблиця 1. Протимікробна активність цефдініру

Активний		Неактивний	
Грамположитивні аероби	Грамнегативні аероби	Грамположитивні аероби	Грамнегативні аероби
<i>Staphylococcus aureus</i> * (крім MRSA)	<i>Haemophilus influenzae</i> *	<i>Enterococcus Staphylococcus species</i> MRSA	<i>Pseudomonas Enterobacter species</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (тільки чутливі до пеніциліну штами)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *		

Примітка. * – у тому числі штами, що продукують бета-лактамази.

Таблиця 2. МІК пероральних цефалоспоринов II-III покоління in vitro (мкг/мл)

Цефалоспорин	<i>S. pneumoniae</i> (PSP)	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Цефдінір	0,06/0,12	0,015/0,03	0,25/0,5	0,12/0,5	0,06/0,25
Цефіксим	0,25/1	0,06/0,25	16/32	0,015/0,12	0,03/0,5
Цефподоксим	0,015/0,06	0,06/0,12	2/4	0,015/0,12	1/2
Цефуроксим	0,12/0,25	0,12/0,12	1/2	1/2	0,5/2

Таблиця 3. Переваги цефдініру над парентеральними цефалоспориномі за МІК (мкг/мл)

Цефалоспори	<i>S. pneumoniae</i> (41 штами)	<i>S. pyogenes</i> (15 штами)	<i>S. aureus</i> (MSSA; 36 штами)	<i>H. influenzae</i> (бета-лактамаза негативно; 44 штами)	<i>H. influenzae</i> (бета-лактамаза позитивно; 22 штами)	<i>M. catarrhalis</i> (22 штами)	<i>K. pneumoniae</i> (22 штами)
Цефтріаксон	0,12	0,03	4,0	0,015	0,015	1,0	0,25
Цефтазидим	1,0	0,25	16,0	0,025	0,12	0,25	1,0
Цефепім	0,12	0,03	4,0	0,25	0,25	4,0	0,25
Цефдінір	0,25	0,007	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5

Новий гравець – нові можливості: пероральні цефалоспори в епоху антибіотикорезистентності

Продовження. Початок на стор. 5.

Форма загострення ХОЗЛ	Неускладнене загострення ХОЗЛ:	Ускладнене загострення, без ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> :	Ускладнене загострення з ризиком інфікування <i>P. aeruginosa</i> :
	<ul style="list-style-type: none"> вік ≤65 років; ОФВ₁ ≥50%; <4 загострень на рік; без супутніх захворювань 	<ul style="list-style-type: none"> вік >65 років; 30% < ОФВ₁ < 50% >4 загострень на рік; супутні захворювання 	<ul style="list-style-type: none"> ОФВ₁ <30%; часті курси АБТ; часті курси ГКС; бронхоектазія; необхідність у ШВЛ
Збудники	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , віруси	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , віруси, представники родини <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , віруси, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , мультирезистентні представники родини <i>Enterobacteriaceae</i>
Препарат вибору	Амоксицилін Макролід Доксициклін	Амоксицилін/клавуланат Цефалоспори III покоління Респіраторні фторхінолони	Фторхінолони та інші АБ з антисиньогнійною активністю

Примітки: ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу с; АБТ – антибіотикотерапія; ГКС – глюкокортикостероїди; ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс АБП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін	Пероральний прийом: макролід або доксициклін
II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією і/або тих, хто приймав за останні 3 міс АБП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacteriaceae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам	Пероральний прийом: фторхінолон III-IV покоління або цефалоспорин III покоління

Примітка. АБП – антибактеріальні препарати.

За даними дослідження стійкості мікроорганізмів – збудників бактеріальних інфекцій ДШ SOAR, яке проводилося в Україні в період із 2011 до 2018 року, пневмокок має хорошу чутливість до цефдініру (73,3%), те саме стосується й гемофільної палички (100%) (Feshchenko et al., 2016; Torumkuney et al., 2018; Torumkuney et al., 2020).

Повертаючися до наведених клінічних випадків, пацієнтові із загостренням ХОЗЛ було рекомендовано цефалоспори як другу лінію лікування (табл. 4); хворий на НП також мав показання для лікування цефалоспоринами, зважаючи на наявність в анамнезі алергії на пеніциліни і попередню антихелікобактерну терапію (табл. 5).

Отже, перевагами цефдініру (3-Дініру від Артеріум) є можливість його застосування:

- ✓ як альтернативи препаратам першої лінії (у тому числі для терапії загострень ХОЗЛ / хронічного бронхіту та пневмонії);
- ✓ у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки;
- ✓ за наявності алергії на пеніциліни;
- ✓ як пероральний компонент ступеневої терапії.

А з огляду на важливість прийнятної смаку ліків для педіатричної практики, органолептична привабливість дитячої форми випуску цефдініру (3-Дініру) гарантує прихильність маленьких пацієнтів до лікування.

Література

- Anzueto A., Bishai W.R. & Pottumarthy S. (2007). Role of oral extended-spectrum cephalosporins in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 57(Suppl 3), 31-38S. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.003>
- Batchelor H.K. & Marriott J.F. (2015). Formulations for children: problems and solutions. *British journal of clinical pharmacology*, 79(3), 405-418. <https://doi.org/10.1111/bcp.12268>
- Chatterjee A., Moland E.S. & Thomson K.S. (2005). Cefdinir: an oral alternative to parenteral cephalosporins. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 51(4), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.015>
- Feshchenko Y., Dzyublik A., Pertseva T., Bratus E., Dzyublik Y. et al. (2016). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Ukraine. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 71 Suppl 1(Suppl 1), i63-i69. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw068>
- Guay D.R. (2002). Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clinical therapeutics*, 24(4), 473-489. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85125-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85125-6)
- Milne C.P. & Bruss J.B. (2008). The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clinical therapeutics*, 30(11), 2133-2145. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.019>
- Sader H.S. & Jones R.N. (2007). Cefdinir: an oral cephalosporin for the treatment of respiratory tract infections and skin and skin structure infections. *Expert review of anti-infective therapy*, 5(1), 29-43. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.1.29>
- Torumkuney D., Bratus E., Yuvko O., Pertseva T. & Morrissey I. (2020). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(Suppl 1), i100-i111. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa087>
- Torumkuney D., Pertseva T., Bratus E., Dzyublik A. et al. (2018). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73 (suppl 5), v28-v35. <https://doi.org/10.1093/jac/dky069>

Підготувала Христина Ключківська



2022
ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
24-26 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)
27
МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікування, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторне обладнання
- Офтальмологічне обладнання та оптики
- Фармацевтичні препарати
- Сучасні сайди та послуги
- Засоби захисту та дезінфекції

В рамках виставки:

- Мі спеціалізовано експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **A S PHILIPS**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

ЗА ПІДТРИМКИ: Міністерство охорони здоров'я в Україні
Департамент охорони здоров'я в ЛЬВІ

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:
Гала-ЕКСПО
АДВОКАТНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (0322) 2949112, 2949113
www.galexpo.com.ua/galmef
www.facebook.com/lviv.Medical.Forum/

35
БАЛІВ
СЕРТИФІКАТ

3 КОНФЕРЕНЦІЇ В ОДНІЙ

IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ПИТАНЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
22 ЛЮТОГО 2022

PROIPREBIOTIC

ЗАЛ 1 ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
ЗАЛ 2 ПЕДІАТРІЯ • АЛЕРГОЛОГІЯ • ПУЛЬМОНОЛОГІЯ • ДЕРМАТОЛОГІЯ
ЗАЛ 3 АКУШЕРСТВО • НЕОНАТОЛОГІЯ • ФАРМАКОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ

Деталі та реєстрація за посиланням: <https://bit.ly/3Hd6tAR>

РІЗДВЯНІ ЧИТАННЯ У ЛЬВОВІ з імунології та алергології

Щороку в грудні, напередодні різдвяних свят, провідні вітчизняні фахівці медицини – імунологи, алергологи, а також представники суміжних спеціальностей – отримують можливість узяти участь у події, під час якої підсумовують наукові досягнення в галузі за рік та окреслюють напрями подальшого розвитку. Багато років поспіль ідейним організатором і науковим керівником заходу від сторони, що приймає, є завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чоп'як за підтримки колективу співробітників кафедри.



9-10 грудня 2021 року, в онлайн-режимі та у форматі безпосереднього спілкування, відбулася традиційна Науково-практична конференція «X Міжнародні Різдвяні читання у Львові «COVID-19, LONG-COVID-19, постковідний синдром: їх багатолітність та імунні порушення».

Організаторами заходу виступили Міністерство охорони здоров'я України, НАН України і НАМН України, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, КНП «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»



Україні була організована дискусія/brain ring – «Антитіла до SARS-CoV-2 – діагностика і прогнозування».

У рамках конференції відбулося засідання обласних експертів з алергології, засідання обласних експертів з імунології та ГО «Рідкісні імунні захворювання», а також засідання завідувачів кафедр і курсів галузі.

Для участі в конференції було запрошено лікарів різних спеціальностей: імунологів, алергологів, дитячих імунологів і алергологів, завідувачів кафедр, викладачів

профільних кафедр/курсів, сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, інфекціоністів, епідеміологів, реаніматологів, ревматологів, пульмонологів, кардіологів, неврологів, дерматологів, оториноларингологів, офтальмологів, трансплантологів, онкологів, акушерів-гінекологів, репродуктологів, психіатрів, реабілітологів, лікарів лабораторної діагностики, медичних сестер, а також молодих учених, студентів – переможців Всеукраїнських студентських Олімпіад. Найбільш цікаві доповіді були нагороджені грамотами та фінансовою підтримкою від журналу «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія» Видавничого дому «Здоров'я України».

За традицією організатори заходу проводять благодійні акції для підтримки військових, їхніх сімей, медиків і дітей.

Насичена і динамічна наукова програма конференції складалась:

із 5 пленарних засідань

- «Виклики SARS-CoV-2 та науково-практична медицина для імуноскопроментованих пацієнтів».

боротьбі з COVID-19, long-COVID, post-COVID.

Відбулося 2 практикуми: «Медикаментозна алергія та COVID-19, long-COVID, пост-COVID», «Інноваційні технології в діагностиці COVID-19, long-COVID, пост-COVID»; 3 круглих столи: «Перспективи клітинної терапії», «Імунна система та мікробіота», «Стандарт первинних імунодефіцитів в Україні»; 1 майстер-клас: «Ведення пацієнта з бронхіальною астмою, алергічним ринітом (FeNO, Smart Pick Flow)».

Разом із відділом загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН



Львівської обласної ради, ТОВ «Львівський медичний інститут», Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, Наукове товариство імені Т.Г. Шевченка, конференц-біуро Львівської міської ради.

З огляду на особливі умови – пандемію COVID-19, учасники офлайн-формату мали можливість пройти експрес-тест на антиген SARS-CoV-2, а невакцинованим під час реєстрації мобільна вакцинальна бригада пропонувала робити щеплення обраною за бажанням учасника доступною на сьогодні вакциною проти SARS-CoV-2.

У конференції взяли участь не тільки провідні українські фахівці, науковці і практикуючі лікарі, але й їхні зарубіжні колеги, тож у рамках робочої програми було заслухано лекції експертів зі США, із Великої Британії, Німеччини, Франції, Італії, Швейцарії, Польщі, Індії. Крім того, проведено симпозиуми, майстер-класи, круглі столи, практикуми, дискусії. Відбулися заплановані наради вітчизняних експертів з імунології та алергології, викладачів профільних кафедр/кураторів щодо роботи в умовах пандемії коронавірусної інфекції.



- «Виклики SARS-CoV-2 та науково-практична медицина для імуноскопроментованих пацієнтів – інноваційні розробки».

- «Імуноскопроментовані алергологічні пацієнти в умовах коронавірусної пандемії».
- «Практичні аспекти COVID-19, long-COVID, post-COVID».

- «Фундаментальні імунологічні розробки для практичної медицини за умови коронавірусної пандемії»

і 13 симпозиумів – з імунології, алергології, фармакотерапії, клінічних досліджень і COVID-19, long-COVID, пост-COVID, ревматології, кардіології, акушерства та гінекології, репродуктології, трансплантології, реабілітації постковідних пацієнтів, медсестринства тощо, а також симпозиуму молодих вчених і лікарів, присвяченого



Святкова, доброзичлива, невимушена атмосфера Різдвяних читань, учасники яких – це представники найгуманнішої у світі професії, робить цей захід не тільки науковою, а й культурною подією в житті вітчизняної медичної спільноти.



Антигістамінна дія і профіль безпеки фексофенадину

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Продовження. Початок на стор. 3

Таблиця. Загальні результати порівняльного визначення ефективності та безпеки застосування фексофенадину

Вихідні виміри	FEX vs АГП I покоління				FEX vs АГП II покоління				FEX vs PL				
	Включені дослідження	Кількість	Неоднорідність	P	Включені дослідження	Кількість	Неоднорідність	P	Включені дослідження	Кількість	Неоднорідність	P	
Антигістамінні ефекти	Зменшення частоти висипу				5	130	99	0,210	5	104	8	0,001	
	Зменшення частоти атак				4	100	100	0,840	5	176	96	<0,001	
Профілі безпеки	Побічні ефекти (Adverse Event, AE)	10	522	0	0,031	22	5699	0	0,890	37	8591	0	0,987
	Седативні ефекти (Sedative Effects, SE)	10	522	0	0,046	27	6471	0	0,002	38	8700	0	0,120
	Критичне злиття мерехтіння (CFF)	6	232	98	<0,001	3	118	89	0,280	6	232	85	0,170
	Час реакції вибору (CRT)	7	254	97	<0,001	4	140	76	0,220	6	206	89	0,289
	Компенсаторний тест стеження (СТТ)	3	92	98	0,040	3	92	48	<0,001	3	92	95	0,960
	Лінійні аналогові рейтингові шкали для седативного ефекту (LARS)	7	272	99	0,003	3	118	96	0,002	7	272	90	0,001
	Візуальні аналогові шкали (VAS) сонливості	2	102	0	0,001					3	116	97	0,070

CRT оцінювали в 7 дослідженнях. Це чутливий тест для виявлення змін швидкості психомоторних реакцій. Вимірюють час вибору в ситуації з двома опціями. Що він більший, то нижча швидкість вибору відповіді. В усіх цих дослідженнях фексофенадин показав найменший CRT проти АГП I покоління (ЗСР= - 61,41; 95% ДІ від -81,87 до -40,96; $p < 0,00001$). У 4 дослідженнях із 7 показано однакової CRT у разі прийому фексофенадину та АГП II покоління (ЗСР=5,28; 95% ДІ від -3,07 до 13,63; $p = 0,22$) і в 6 із 7 робіт не виявили відмінностей у CRT між фексофенадином і плацебо (ЗСР=3,68; 95% ДІ 2,95-10,32; $p = 0,28$).

СТТ проводять для оцінки розподіленої уваги і здатності до концентрації. Що вищий бал, то нижча здатність до концентрації. У 3 дослідженнях серед здорових осіб СТТ порівнювали між групами АГП I покоління, АГП II покоління і плацебо. Проти АГП I покоління фексофенадин значно менше змінював СТТ (ЗСР= -21,79; 95% ДІ від -42,44 до -1,14; $p = 0,04$), так само як і проти АГП II покоління (ЗСР= -2,43; 95% ДІ від -3,67 до -1,18; $p = 0,0001$). У групах плацебо і фексофенадину СТТ не відрізнявся (ЗСР=0,11; 95% ДІ 3,81-4,02; $p = 0,96$).

LARS – суб'єктивна оцінка пацієнтом «втомлюваності», «сонливості» і «пильності». Що вища оцінка (у мм), то менший ступінь бадьорості і вищий ступінь втомлюваності/сонливості у випробовуваних. Цю шкалу використовували в 7 дослідженнях, де порівнювали фексофенадин і плацебо і АГП I покоління, у 3 із них – з АГП II покоління. Фексофенадин призводив до значно менших змін LARS проти АГП I покоління (ЗСР= -6,34; 95% ДІ від -10,53 до -2,15; $p = 0,003$), АГП II покоління (ЗСР= -7,75; 95% ДІ від -12,56 до -2,93; $p = 0,002$) і плацебо (ЗСР= -2,67; 95% ДІ від -3,99 до -1,35; $p < 0,0001$).

VAS – у 3 дослідженнях повідомлялося про сонливість у пацієнтів після прийому фексофенадину відповідно до балів VAS. Із 3 досліджень за участю здорових добровольців у 2 препарат порівнювали з АГП I покоління, ще у 2 – з АГП II покоління, і в усіх – із плацебо. Порівняння фексофенадину і АГП II покоління не було залучено до метааналізу, оскільки було знайдено лише 2 дослідження з високою гетерогенністю. Проти АГП I покоління фексофенадин спричинював значно меншу зміну сонливості за VAS (ЗСР= -15,72; 95% ДІ від -17,33 до -14,11; $p < 0,00001$). При порівнянні з плацебо оцінка сонливості за VAS не відрізнялася (ЗСР=7,18; 95% ДІ 0,64-14,99; $p = 0,07$). Резюме результатів щодо вивчення безпеки фексофенадину представлені в таблиці.

Обговорення

Цей перший метааналіз, проведений з метою оцінки антигістамінних і седативних ефектів фексофенадину, вказує на кращий профіль безпеки фексофенадину проти АГП II покоління [8]. Антигістамінні ефекти (швидкість інгібування гістамін-індукованого пухиря і гіперемії) фексофенадину були значно вищі за такі плацебо і не дуже відрізнялися від інших представників АГП II покоління.

Це важливий критерій оцінки ефективності АГП при лікуванні АЗ. Грунтуючись на об'єднаному аналізі, ми виявили, що антигістамінні ефекти і тривалість дії фексофенадину, порівнянні з такими АГП II покоління і перевищують плацебо. Аналогічні дані були отримані в недавньому систематичному огляді і метааналізі; було показано, що

фексофенадин ефективно усуває назальні симптоми в пацієнтів із сезонним АР (САР), але обмеженням цієї роботи було включення в дослідження лише пацієнтів із САР.

Наведений метааналіз охоплює ширше коло пацієнтів, у ньому враховані всі РКД, в яких використовували фексофенадин і порівнювали ефекти з такими іншими АГП або плацебо, шляхом оцінки ступеня пригнічення гістамін-індукованого пухиря і гіперемії [9-59]. Таким чином, фексофенадин, що виявляє позитивну антигістамінну дію, підходить більшості пацієнтів, які потребують терапії АГП. Варто зазначити деякі невідповідності в результатах окремих досліджень. Так, одна з робіт показує, що рівень інгібування гістамін-індукованого пухиря і гіперемії у фексофенадину нижчий за такий лоратадину, тоді як в іншому дослідженні було показано, що фексофенадин забезпечував значно вищий рівень інгібування гістамін-індукованого пухиря і гіперемії проти лоратадину [36]. Причиною цього можуть бути різні дози фексофенадину (60 і 180 мг/добу) і однакова доза лоратадину (10 мг/добу) у двох випробуваннях [55]. Отже, необхідні подальші дослідження для визначення безпечнішої і ефективнішої, проти лоратадину, дози фексофенадину.

ПЕ, які оцінювали в цьому метааналізі: головний біль, сонливість, втомлюваність, інфекції верхніх дихальних шляхів, астма, фарингіт, сухість у роті, кашель, нудота, шлунково-кишкові болі, діарея, висип, носова кровотеча, синусит, біль у спині, лейкопенія та ін. Головний біль – найчастіший ПЕ у пацієнтів, які отримували фексофенадин. Загалом препарат добре переносився, через ПЕ його прийом припинили лише <5% пацієнтів [63].

Усі АГП I покоління і більшість АГП II покоління є кардіотоксичними внаслідок пригнічення мускаринових холінорецепторів (M-XP), які можуть регулювати частоту серцевих скорочень, серцевий ритм і роботу серцевого м'яза [64]. Попереднє дослідження показало, що фексофенадин не подовжує інтервал QT і не спричинює аритмію, коли використовується окремо або в поєднанні з іншими препаратами, такими як кетоконазол і еритроміцин [65].

Проведений систематичний огляд і метааналіз продемонстрували відсутність гепато- і кардіотоксичного ефекту в осіб, які отримували фексофенадин, також не було значущої різниці в частоті ПЕ між фексофенадином і плацебо в пацієнтів із САР [66]. Стосовно ПЕ – профіль безпеки фексофенадину вищий за такий АГП I покоління і зіставний з іншими представниками АГП II покоління, а головне – із плацебо.

Седативний ефект – одна з серйозніших проблем, пов'язаних із ПЕ [67]. Поточне дослідження демонструє, що ризик розвитку седативної дії при застосуванні фексофенадину нижчий у порівнянні з представниками інших АГП і порівняний з таким у плацебо.

Було показано відсутність або легкий седативний ефект фексофенадину, оскільки він не може проникати крізь ГЕБ [68]. Це значуща перевага фексофенадину, тому що, наприклад, левоцетиризин, за даними недавнього метааналізу, має легку седативну дію, попри те що належить до АГП нового покоління. Тому за сукупністю отриманих даних фексофенадин, який не має седативної дії, є одним з найкращих АГП нового покоління.

З огляду на той факт, що фексофенадин здатен не виявляти седативного ефекту, відповідно до консенсусу експертів у США, Національне управління з авіації і дослідження космічного простору (НАСА) дозволило пілотам у разі потреби використовувати фексофенадин [70].

Когнітивна психомоторна функція – ще одна важлива проблема ПЕ. Дане дослідження демонструє, що фексофенадин рідше спричинює когнітивні/психомоторні порушення, якщо порівнювати з АГП I та іншими представниками II покоління, і їх частота є такою самою, як і в плацебо [71].

Недавній систематичний огляд показав, що на японському ринку фексофенадин був визнаний АГП, що найменше спричинює психомоторні порушення проти всіх інших АГП. У наведеному метааналізі були включені АГП, які використовують в усьому світі. Це додатково підтверджує, що фексофенадин здатен не спричинювати когнітивних/психомоторних порушень.

Стосовно CFF було виявлено, що пацієнти, які отримують фексофенадин, краще здатні обробляти інформацію проти тих, хто застосовує прометазин. Аналогічним чином дослідження показало, що здатність обробляти інформацію була вищою після лікування фексофенадином у дозі 120 мг/добу або 60 мг/добу проти олопатадину в дозі 10 мг/добу або 5 мг/добу [28, 49].

У цьому дослідженні є кілька потенційних обмежень. Визначення підгруп щодо дози/тривалості/типу АГП було недоступне через обмежену кількість досліджень. Для порівняння антигістамінних ефектів і когнітивних/психомоторних функцій не було проведено РКД з великою вибіркою, що може збільшити ризик систематичної помилки. Спосіб вимірювання результатів, таких як частота небажаних явищ і седативних ефектів, був іншим.

Висновки

Дані систематичного огляду і метааналізу досліджень свідчать про виражену антигістамінну дію фексофенадину, що робить його препаратом вибору при лікуванні низки АЗ. Ще одним украй важливим аспектом є сприятливий профіль безпеки фексофенадину, а також той факт, що він є одним із кращих серед АГП II покоління через відсутність впливу на когнітивні функції і седативного ефекту.

Таким чином, фексофенадин може бути рекомендований особам, чия діяльність пов'язана з безпекою і необхідністю концентрації уваги. Однак для глибшого розуміння ефективності і безпеки фексофенадину необхідні додаткові багатоступеневі дослідження з великою вибіркою, довгострокове спостереження і добре сплановані клінічні дослідження.

Реферативний огляд Huang C. et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pharmacology and Toxicology. 2019.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію див.: <https://bmcparmacoltox.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-019-0363-1>

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Новий гравець – нові можливості: пероральні цефалоспори

в епоху антибіотикорезистентності

У листопаді 2021 року відбувся IV Міжнародний конгрес Antibiotic resistance STOP, час проведення якого збігався з Всесвітнім тижнем поінформованості про антибіотики. Захід об'єднав провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії щодо контролю над розвитком антибіотикорезистентності.

Я.О. Дзюблик 5-6

Причини, особливості та тактика ведення COVID-19-асоційованої пневмонії, ускладненої острым респіраторним дистресс-синдромом

В 1946 г. группа американских военных врачей ввела термин «влажные легкие», использовал положительное давление в конце выдоха, а в 1994 г. на Американско-европейской согласительной конференции это состояние было названо острым респіраторним дистресс-синдромом (ОРДС). С позиций патофизиологии ОРДС стал пониматься как мозаичное ателектазирование легких, нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и возрастание внутривенозного шунтирования крови.

Э.М. Ходош 13-15

Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) наразі є однією з трьох основних причин смерті в усьому світі, і 90% цих смертей трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Це керівництво розроблене на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (перегляд 2020 р.), його метою є надати неупереджений огляд поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ. 28-32

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Різдвяні читання у Львові з імунології та алергології

Щороку в грудні, напередодні різдвяних свят, провідні вітчизняні фахівці медицини – імунологи, алергологи, а також представники суміжних спеціальностей – отримують можливість узяти участь у події, під час якої підсумовують наукові досягнення в галузі за рік та окреслюють напрями подальшого розвитку. 7

COVID-19, варіант «омікрон»: що відомо на сьогодні?

26 листопада Всесвітня організація охорони здоров'я віднесла новий варіант коронавірусу до вірусів, що «викликають стурбованість», і дала йому найменування, яке відповідає 15-й літері грецького алфавіту – «омікрон». 10

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Редакційна колегія

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

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 переддлати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку: грудень 2021

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50-А, м. Київ, 03162.

Замовлення № 0004

Загальний наклад 15 000 прим.

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

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 за 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.

COVID-19, варіант «омікрон»: що відомо на сьогодні?

Наприкінці листопада 2021 року дослідники з Південно-Африканської Республіки (ПАР) повідомили про новий варіант коронавірусу B.1.1.529, який має більшу частоту мутацій, ніж його попередники. Перший підтверджений випадок був зареєстрований 9 листопада 2021 р. в Ботсвані, далі кілька випадків інфікування виявлено в ПАР [1]. 26 листопада Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) віднесла новий варіант коронавірусу до вірусів, що «викликають стурбованість» (variants of concern – VOC), і дала йому найменування, яке відповідає 15-й літері грецького алфавіту – «омікрон» [2].

Нагадаємо, що за час пандемії COVID-19 ВООЗ визначила 5 варіантів коронавірусу, які належать до VOC, і 8 варіантів, що «становлять інтерес» (variants of interest – VOI), для позначення яких використовували літери грецького алфавіту починаючи з «альфа». VOC впливають на глобальну епідеміологічну ситуацію і, порівняно з іншими варіантами коронавірусу, пов'язані з підвищеною трансмісивністю, вірулентністю вірусу, зміною симптомів захворювання, зниженою ефективністю протиепідемічних заходів, методів діагностики, вакцин і лікарських засобів. Для VOI характерні зміни в геномі, які можуть змінювати найважливіші характеристики вірусу – трансмісивність, тяжкість перебігу захворювання, здатність ухилятися від імунної відповіді, ефективність методів діагностики або лікарських препаратів, а також впливають на епідеміологічну ситуацію [3].

Сьогодні відомо, що «омікрон» характеризується більшою частотою генетичних мутацій S-білка (загалом налічується 32 мутації, із них 26 – унікальні), який відповідає за прикріплення та інфікування вірусом клітин організму, проти попередніх чотирьох VOC. Деякі з цих мутацій призводять до підвищення трансмісивності та уникнення вірусом імунної відповіді. Крім того, «омікрон» також має мутації в структурі N-білка, останній, як відомо, відповідає за збирання копій вірусу всередині інфікованої клітини.

Станом на 16 грудня 2021 року варіант «омікрон» ідентифікований у 95 країнах світу [4]. Наразі відомо, що цей варіант вірусу характеризується надзвичайною частотою інфікування порівняно з іншими штамами коронавірусу, зокрема і варіанту «дельта». Експерти вважають, що до початку наступного року «омікрон» буде домінуючим штамом коронавірусу. 16 грудня 2021 року Європейський центр профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) опублікував звіт, де було зазначено, що «омікрон», імовірно, стане домінуючим штамом коронавірусу в Європі, який випередить штам «дельта» протягом перших двох місяців 2022 року [5]. Центри за контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) застерігають, що, навіть якщо більшість випадків інфікування варіантом «омікрон» є легкими, висока трансмісивність може спровокувати достатню кількість інфекцій, щоб переважити системи охорони здоров'я [6].

Початна інформація про варіант «омікрон»

Контагіозність: поки незрозуміло, чи має варіант «омікрон» підвищену контагіозність проти інших варіантів коронавірусу, зокрема варіанту «дельта». Хоча в районах ПАР, де циркулює цей варіант, збільшилася кількість осіб із позитивним результатом тесту на вірус, нині проводяться епідеміологічні дослідження для встановлення того, чи спричинено це варіантом «омікрон», чи іншими факторами.

Тяжкість захворювання: досі не встановлено, чи призводить інфікування варіантом «омікрон» до тяжкого перебігу захворювання, якщо порівняти з іншими варіантами, у тому числі з варіантом «дельта». Відповідно до попередніх даних, частота госпіталізації пацієнтів у ПАР зростає, проте це може бути спричинено загальним зростанням кількості інфікованих, а не специфічним інфікуванням саме варіантом «омікрон». Поки відсутня інформація, яка б дала підстави вважати, що симптоми, пов'язані з інфікуванням штамом «омікрон», відрізняються від таких у разі інфікування іншими варіантами коронавірусу. Перші випадки зараження були зареєстровані серед студентів університету – молодих людей, в яких COVID-19 зазвичай має легкий перебіг; проте для розуміння тяжкості перебігу хвороби, асоційованої зі штамом «омікрон», потрібно від кількох днів до кількох тижнів. Усі варіанти збудника COVID-19, зокрема і домінуючий в усьому світі штам «дельта», можуть спричинювати тяжкий перебіг хвороби і призводити до летального результату, особливо серед найбільш уразливих осіб, у зв'язку з чим першочергове значення завжди має профілактика інфікування.

Ефективність захисту за умови раніше перенесеної SARS-CoV-2-інфекції: попередні дані, які, утім, мають обмежений характер, вказують: у порівнянні з іншими варіантами, що викликають занепокоєння, штам «омікрон» може підвищувати ризик повторного інфікування.

Ефективність вакцин: поки відсутня інформація стосовно того, як варіант «омікрон» може впливати на ефективність уже наявних засобів протидії інфекції, у тому числі вакцинації. Вакцини і досі відіграють ключову роль у зменшенні тяжкої захворюваності та смертності, у тому числі спричиненої основним циркулюючим варіантом «дельта». Застосовувані сьогодні вакцини продовжують ефективно захищати від тяжкого перебігу захворювання і смерті від нього [7, 8].

Ефективність наявних тестів: як і у випадку інших штамів коронавірусу, широко використовувани ПЛР-тести, які раніше, дають можливість виявляти інфікування, у тому числі варіантом «омікрон». Наразі ведуться дослідження з визначення його впливу на ефективність інших типів тестів, у тому числі експрес-тестів на визначення антигенів.



Ефективність наявних засобів лікування: для лікування хворих із тяжкою формою COVID-19 можуть і надалі ефективно застосовуватися глюкокортикостероїди і блокатори рецепторів до інтерлейкіну-6. Щодо інших засобів лікування проводимуться аналізи для визначення їхньої ефективності з урахуванням мутацій в окремих частинах вірусного штаму «омікрон» [9].

Чому «омікрон» змушує лікарів хвилюватися:

- ✓ Омікрон має велику кількість генетичних мутацій S-білка, який відповідає за прикріплення та інфікування вірусом клітин організму.
- ✓ У структурі S-білка налічується 32 мутації, з яких 26 – унікальні. Деякі з них можуть підвищувати трансмісивність і здатність уникати імунної відповіді організму.
- ✓ «Омікрон» має також мутації N-білка, який відповідає за збирання копій вірусу всередині інфікованої клітини.
- ✓ З урахуванням безлічі унікальних мутацій S-білка ВООЗ оцінила можливість поширення варіанта «омікрон» в усьому світу як високу.
- ✓ Відомо, що більшість вакцин для профілактики COVID-19 пов'язані з виробленням антитіл саме проти S-білка коронавірусу. Відповідно, мутації S-білка можуть відповідати за стійкість варіанта «омікрон» до вакцин.
- ✓ Кількість випадків інфікування варіантом «омікрон» у більшості країн світу продовжує зростати. Поки невідомо, чи пов'язано це з підвищеною трансмісивністю варіанта «омікрон», чи з іншими факторами.
- ✓ Для варіанта «омікрон» ризик повторного інфікування COVID-19 вищий за попередні VOC.
- ✓ Наявні дані свідчать про зростання частоти госпіталізації через інфікування варіантом «омікрон» у ПАР.
- ✓ Станом на 16 грудня 2021 року варіант «омікрон» був ідентифікований у 95 країнах світу, у тому числі у 28 державах Європейського союзу.

Практичні рекомендації

З огляду на те що варіант «омікрон» визнаний таким, що викликає занепокоєння, ВООЗ рекомендує країнам:

- Посилити епідагляд за випадками захворювання та активніше здійснювати генетичне секвенування зразків.
- Депонувати послідовності геному вірусу в загальнодоступні бази даних, наприклад GISAID.
- Повідомляти ВООЗ про перші індивідуальні випадки та осередки групової захворюваності.
- Проводити повільно епідеміологічні розслідування і лабораторні дослідження для вивчення можливого впливу варіанта «омікрон» на епідеміологію захворювання або ефективність вакцин, засобів лікування, методів діагностики й медико-санітарних і соціальних заходів.

Країнам треба продовжувати вживати ефективних протиепідемічних заходів для скорочення загальних масштабів циркуляції збудника COVID-19, керуючись аналізом наявних ризиків і науковим підходом. Для підготовки до можливого збільшення кількості хворих необхідно розширювати потужність структур охорони здоров'я і медичних установ.

Крім того, необхідно негайно перейти до забезпечення доступу до вакцинації проти COVID-19, особливо для декретованих категорій населення, зокрема працівників охорони здоров'я та літніх осіб, поряд із наданням доступу до послуг у галузі лікування й діагностики. Практичні рекомендації для населення передбачають дотримання найбільш ефективних заходів індивідуального рівня, які допоможуть обмежити поширення COVID-19, а саме: дотримання фізичної дистанції щонайменше 1 м від оточуючих; носіння захисної маски, яка щільно прилягає до обличчя; провітрювання приміщень, уникнення перебування в задушливих і багатолюдних місцях; ретельна гігієна рук і проходження повного курсу вакцинації.

Про позитивні аспекти

- Наразі відсутня достатня кількість даних, які б давали підстави стверджувати про небезпеку варіанта «омікрон». Потрібен певний час, щоб встановити здатність вірусу до передачі, тяжкість захворювання, ефективність вакцин і лікарських засобів.
- ПЛР-тест виявляє новий штам коронавірусу. Стосовно інших різновидів тестів, зокрема і експрес-тестів, дослідження ще тривають.
- Як стверджують представники ВООЗ, глюкокортикостероїди та інгібітори інтерлейкіну-6 є ефективними препаратами в пацієнтів із тяжкою формою коронавірусу, спричиненою новим варіантом.
- Експерти продовжують рекомендувати пройти повний курс вакцинації проти COVID-19: доступні зараз вакцини залишаються ефективними для запобігання тяжкому перебігу захворювання та смерті, у тому числі в умовах циркуляції штаму «дельта». Донині відсутні дані, які б свідчили про зниження ефективності вакцин проти варіанта «омікрон».
- ЗМІ повідомляють, що випадки інфікування новим штамом у ПАР здебільшого мають легкий перебіг, але поки що не проводиться говорити про конкретні відмінності від інших варіантів, оскільки основна маса хворих – це молода популяційна група, для якої характерний легкий перебіг COVID-19.

Література

1. World Health Organization HQ (2021) Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States. WHO, Dec 17.
2. World Health Organization (2021) Update on SARS-CoV-2 and Omicron VOC. <https://www.who.int/publications/m/item/update-on-sars-cov-2-and-omicron-voc>
3. World Health Organization (2021) Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
4. ECDC (2021) Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 50 (data as of 19 December 2021). ECDC, Dec 20.
5. ECDC (2021) Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment-december-2021.pdf>
6. CDC (2021) Potential Rapid Increase of Omicron Variant Infections in the United States. CDC, Dec 20.
7. Burger L., Erman M. (2021) Pfizer, BioNTech vaccine neutralises Omicron with three shots. REUTERS, Dec 8.
8. García-Beltrán W.F., St. Denis K.J., Hoelzemer A. et al. (2021) mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv 2021.12.14.21267755; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.14.21267755>
9. World Health Organization (2021) Update on Omicron. WHO, Nov 25.

Підготувала Анна Хиць



З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Антигістамінна дія і профіль безпеки фексофенадину

Фексофенадин широко використовують при алергічних захворюваннях. Однак досі немає сукупних даних щодо ефективності і безпеки фексофенадину проти інших антигістамінних препаратів і плацебо. Метою роботи стала систематична оцінка відповідних рандомізованих контрольованих досліджень.

C. Huang, Z. Jiang, J. Wang, Y. Luo, H. Peng 3, 8

Оптимізація вибору антигістамінних препаратів при лікуванні кропив'янки і алергічного риніту

У першій декаді вересня 2021 року в режимі онлайн відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Життя Без Алергії. International 3». Спікерами виступили провідні вітчизняні та зарубіжні експерти з алергології, які у своїх доповідях приділили увагу спільним для хронічної кропив'янки та алергічного риніту механізмам розвитку і тому, яким чином на ці патології впливати.

Торстен Зубербір 18-19

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Можливості повідон-йоду в профілактиці поширення SARS-CoV-2

У статті представлені докази віруліцидності повідон-йоду (PVPJ) щодо SARS-CoV-2, а також детально описані механізми профілактичної дії полоскань і промивань ротової порожнини і горла його розчином.

A. Chopra, K. Sivaramanb, D. Balakrishnanb 16-17

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Лабораторна діагностика спадкового ангіоневротичного набряку

У рамках вебінару «Інтерпретація лабораторних тестів», який відбувся наприкінці жовтня 2021 року, учасники заходу обговорювали актуальні проблеми лабораторної діагностики спадкового ангіоневротичного набряку в Україні і важливість вчасного встановлення діагнозу та обстеження родин пацієнтів.

A. B. Бондаренко 12

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гострий середній отит: сучасний стан проблеми

та можливості менеджменту болю

Основою патогенетичного лікування гострого середнього отиту є адекватне знеболення і протизапальна терапія. У дорослій категорії пацієнтів це можуть бути нестероїдні протизапальні препарати з добре вивченим профілем безпеки, наприклад німесулід. 21

Європейський погоджувальний документ

щодо лікування риносинуситу і поліпів носа, перегляд 2020 р.
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)

Риносинусит є поширеним захворюванням у більшості країн світу, що обертається значним суспільним тягарем, зумовленим споживанням медичних послуг і зниженням продуктивності праці.

Wytse J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins 22-26

Результати опитування читачької аудиторії
Видавничого Дому «Здоров'я України»Що читають медики? Де шукають інформацію?
Чи діляться професійними цікавинками?

Нещодавно Видавничий Дім (ВД) «Здоров'я України» ініціював проведення дослідження професійних інформаційних зацікавлень і вподобань серед постійної читачької аудиторії своїх видань. Пропонуємо ознайомитися з результатами цього опитування.

Ми розпитали:



- ❓ про ставлення читачів до інформаційних продуктів ВД «Здоров'я України» та рівень затребуваності різноманітних інформаційних матеріалів
- ❓ які канали онлайн-комунікації найпопулярніші серед читачів
- ❓ як сприймають читачі інформаційні і рекламні матеріали (зображення) про фармацевтичні препарати
- ❓ як часто наші читачі обговорюють із колегами такі матеріали або діляться інформацією про них

Які ж результати ми отримали або як виглядає профіль читача ВД «Здоров'я України»?

Це лікар, який:

- ✓ Цінує реферативну форму подачі актуальних зарубіжних публікацій, а також хоче бути в курсі професійних подій в Україні, тому й віддає перевагу вітчизняним професійним виданням.
- ✓ Для отримання професійної інформації використовує цілеспрямований пошук в інтернеті, регулярно відвідує спеціалізовані веб-сайти та покладається на e-mail-підписки.
- ✓ При виборі способу отримання професійної інформації онлайн бере до уваги такі фактори, як зручність, вільний доступ, оперативність і можливість завантажити інформацію.
- ✓ Серед месенджерів і соцмереж перевагу віддає Viber, YouTube і Facebook, користується також Telegram.
- ✓ Найбільший інтерес для нього представляють такі формати подання інформації, як стислі переклади клінічних настанов і досліджень, аналіз клінічних випадків, а також огляди конференцій.
- ✓ Джерелом достовірної інформації про фармпрепарати вважає клінічні рекомендації та дослідження.
- ✓ Обов'язково звертає увагу на рекламні матеріали, які ми публікуємо в наших виданнях, вважає їх частиною важливої професійної інформації, а також завдяки їм часто дізнається про появу нових препаратів на ринку України.
- ✓ Ділиться отриманою від нас інформацією зі своїми колегами фактично щоразу, як її отримує, при цьому вважає за краще особистий контакт (а не за допомогою месенджерів) та електронну пошту.
- ✓ Обговорює інформаційні матеріали про фармпрепарати зі своїми колегами.

Нам є чим пишатися! Більш як третина нашої аудиторії читає наші видання понад 10 років! При цьому високий відсоток тих, хто читає нас порівняно нещодавно – від 1-3 до 4-7 років, – може свідчити про активне зростання наших читачів упродовж останніх декількох років (вірогідно, унаслідок розвитку онлайн-комунікації).

І це ще не все. Якщо ви хочете ознайомитися з результатами дослідження детальніше – будь ласка, перейдіть за посиланням Опитування читачької аудиторії Видавничого Дому «Здоров'я України»_2021 (health-ua.com) або QR-кодом.



Ми цінуємо кожного з вас і дякуємо вам за довіру та інтерес до наших видань!

Лабораторна діагностика спадкового ангіоневротичного набряку

В рамках вебінару «Інтерпретація лабораторних тестів», який відбувся наприкінці жовтня 2021 року, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Анастасія Валеріївна Бондаренко розповіла про актуальні проблеми лабораторної діагностики спадкового ангіоневротичного набряку (САН) в Україні і важливість вчасного встановлення діагнозу й обстеження родин пацієнтів.

Ключові слова: ангіоневротичний набряк, комплемент, С1-інгібітор, діагностика, спадковий ангіоневротичний набряк.



А.В. Бондаренко

Є різні класифікації ангіоневротичного набряку (АН), зокрема виділяють спадковий і набутий АН (САН і НАН відповідно) (DePetri et al., 2019) (рис. 1). САН – рідкісне захворювання (частота виявлення – 1 випадок на 50 тис осіб), найчастіше спричинено мутацією в гені SERPING1, що відповідає за синтез С1-інгібітора. У багатьох випадках ця мутація виникає вперше (мутація *de novo*), тому в сімейному анамнезі приблизно 25% пацієнтів САН немає, але при цьому вони можуть передавати мутацію своїм нащадкам. На відміну від алергічного набряку набряк при ангіоедемі спричинений не гістаміном, а є брадикінін-опосередкованим. У 99% хворих цей стан виникає як наслідок дефіциту або дисфункції інгібітора протеази С1-естерази (С1-INH) (Agostoni et al., 2004; Craig et al., 2012; Germeis, & Speletas, 2016; Gill, & Betschel, 2017; Kaplan, & Joseph, 2017; Maurer et al., 2018; Zuraw et al., 2013).

Вважається, що поширеність САН становить 1:50000, однак, імовірно, це співвідношення зменшено через неправильний встановлений діагноз. В Україні розрахунок кількості пацієнтів із САН становить 800 осіб, але насправді – у 20 разів менше, що пов'язано з недоступністю діагностичних методів. Тому діагностиці цього захворювання важливо приділяти більше уваги (Aygöen-Pürsün et al., 2008; Bowen et al., 2008; Lumry, 2013; Lumry, 2018; Zuraw et al., 2013).

Алгоритм діагностики за підозри на САН (Frank et al., 2016; Maurer et al., 2018):

1. Визначення концентрації С1-INH кількісним методом.
2. Визначення активності С1-INH якісним методом.

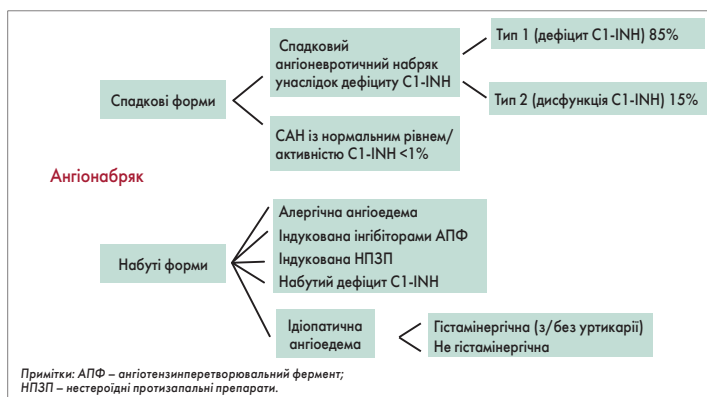


Рис. 1. Класифікація АН (DePetri et al., 2019)

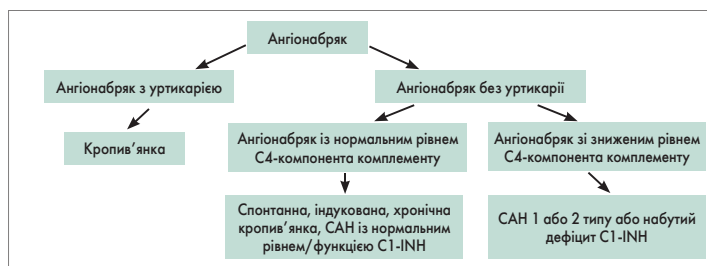


Рис. 2. Покрокова диференційна діагностика

3. Визначення вмісту С4-компонента комплементу.

4. Генетична діагностика.

З огляду на те що у 85% пацієнтів захворювання пов'язано зі зниженням концентрації С1-INH, діагностику можна проводити поетапно, і якщо порушення виявлено вже на першому кроці, подальша діагностика не потрібна.

Деякі автори пропонують покрокову диференційну діагностику (Cicardi et al., 2014; Jaiganesh et al., 2013). На їхню думку, на першому етапі треба визначити, чи супроводжується ангіоневротичним набряком чи ні. Якщо САН розвивається без проявів кропив'янки, такому пацієнтові можна провести визначення рівня С4-компонента комплементу. Якщо він знижений, є підстави запідозрити САН 1 або 2 типу або набутий дефіцит С1-INH. Нормальний рівень С4-компонента комплементу може свідчити про ймовірну наявність спонтанної, індукованої, хронічної кропив'янки або САН із нормальним рівнем С1-INH (рис. 2).

Однак, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації алергії, для діагностики захворювання необхідно одночасно визначити вміст С4-компонента комплементу і проводити кількісну та якісну оцінку вмісту й активності С1-INH (Maurer et al., 2018).

Залежно від наведених трьох показників встановлюють діагноз (табл.).

Показання для визначення рівня С1-INH:

- Рецидивні набряки різної локалізації.

Компонент комплементу С4	Концентрація С1-INH	Активність С1-INH	Імовірний діагноз
↓	↓	↓	САН 1 типу або набутий дефіцит С1-INH (наприклад, у разі аутоімунних захворювань)
↓	Норма або ↑	↓	САН 2 типу
Норма	Норма	Норма	САН із нормальним рівнем С1-INH або диференційна діагностика з іншими захворюваннями з подібною клінічною картиною (наприклад, гіпотиреоз)

- набряк гортани в анамнезі.
- Рецидивний абдомінальний синдром – періодичні напади болю в животі, блювання і діареї (найчастіший прояв – у дитячому віці).
- Наявність випадків САН у сімейному анамнезі.

Діагностика САН необхідна, оскільки цей стан можна лікувати, що окреслено сьогодні в 4 міжнародних керівництвах.

В Україні пацієнт, щоб отримати лікування, має потрапити на облік до імунолога. Для організації правильного лікування і встановлення поширеності САН в Україні за грантом, отриманим ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», було розпочато проєкт «Поширеність САН в Україні». У рамках цього проєкту проводиться обстеження осіб із підозрою на САН, лабораторний скринінг батьків, дітей і родичів пацієнтів із САН, а також виявлення нових пацієнтів із зазначеною патологією.

Спікер оголосила, що, для того щоб пацієнт зміг пройти обстеження за кошти проєкту, необхідне спеціальне направлення. Крім того, обстеження доступне лише у визначених лабораторіях і не в усіх регіонах.

Підставою для обстеження пацієнта в межах проєкту мають бути такі клінічні показання (Zuraw et al., 2008):

- набряк обличчя, кінцівок, геніталій, що обмежує щоденну діяльність, триває 1-3 дні та може минути без лікування;
- інтенсивний біль у животі нахвалити коліки, пронос, блювання тривалістю 2-7 днів, які можуть минути без лікування;
- раптове відчуття задухи, утрудненого ковтання, зміни голосу (завичай поєднуються з набряком шиї), особливо якщо наростає повільно;
- неефективність антигістамінних засобів, глюкокортикостероїдів та епінефрину в лікуванні нападів;
- наявність зазначених скарг або підтвердженого САН у близьких родичів пацієнта (батьки, дідуся, бабусі, сестри, брати, діти), відповідно до рекомендацій Всесвітньої асоціації алергії, оскільки захворювання успадковується за аутозомно-домінантним типом.

Остання рекомендація стосується переважно дітей, оскільки в них тривалий час симптомів може не бути, ба більше – можлива неповажна пенетрантність генів, однак захворювання, між тим, рано чи пізно може маніфестувати. Тому кожна дитина в родині

пацієнта із САН потребує ретельного обстеження. А доки воно не проведене, усіх дітей розглядають як таких, що мають САН (Frank et al., 2016).

Захворювання може маніфестувати в будь-якому віці, зазвичай у 4,4-18 років (середній вік – 10 років, наймолодший вік дебюту захворювання – 4 тиж).

У дівчат симптоми виникають дещо раніше, у 50% – у віці до 12 років, у 90% – до 23 років, тоді як у хлопців – до 13 і до 25 років відповідно. Варто звернути увагу на той факт, що приблизно в 10% пацієнтів симптоми відсутні і у віці понад 25 років. Повідомлення про найстарший випадок маніфестації захворювання стосувався 60-річної особи. Найчастіше захворювання маніфестує з абдомінальними нападами, і тільки згодом з'являються видимі набряки на шкірі (Farkas et al., 2017). Відповідно до міжнародних/канадських рекомендацій щодо САН в усіх педіатричних пацієнтів із САН має бути доступ до лікування за потреби, у тому числі у безсимптомних, тобто або в них дома, або в лікувальному закладі має бути препарат для усунення гострого нападу (Betschel et al., 2019).

У рамках проєкту «Поширеність САН в Україні» протягом місяця було обстежено 37 пацієнтів, для аналізу доступно 30 результатів, 7 – усе ще в роботі. У 8 пацієнтів виявлено відхилення від референсних значень і було діагностовано 6 нових випадків САН 1 типу, більшість із них – у членів родини, 1 пацієнт – безсимптомний, відповідно, його було враховано при замовленні препарату на випадок розвитку нападу захворювання. Двоє інших пацієнтів із відхиленнями референсних значень – це особа, якій дослідження проводили повторно для підтвердження раніше встановленого діагнозу, і немовля зі зниженим рівнем С4-компонента комплементу і рівнем С1-INH на нижній межі норми. З огляду на те що в немовля інтерпретація результатів утруднена, рекомендовано повторити обстеження через півроку-рік.

Отже, САН, як уже було зазначено, це рідкісне захворювання з різними клінічними проявами нападів і ризиком виникнення загрозливих для життя станів (зокрема, набряку гортани). Однак в Україні САН залишається недодіагностованим, є також значна затримка у встановленні діагнозу захворювання. Для діагностики брадикінін-опосередкованого АН потрібно його запідозрити і провести лабораторне обстеження, яке показане також усім прямим родичам хворого.

Підготувала Христина Ключківська

Э.М. Ходош, к. мед. наук, доцент, член Европейского респираторного сообщества, Харьковская медицинская академия последипломного образования, КНП «Городская клиническая больница № 13» Харьковского городского совета

Причины, особенности и тактика ведения COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом



Э.М. Ходош

В 1967 г. Ashbaugh и соавт. впервые описали синдром острого повреждения легких (СОПЛ) [1]. Авторы наблюдали 12 больных, семь из которых умерли. Клиническая картина соответствовала острому респираторному дистрессу в виде диффузного цианоза, резистентности к дотации O_2 , снижения комплаенса легких и обнаружения диффузных инфильтратов на обзорной рентгенограмме легких. Тогда же и был применен термин «респираторный дистресс-синдром взрослых», что подразумевало его отличие от респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В дальнейшем это состояние имело множество синонимов: «некардиогенный отек легких», «тяжелое легкое», «шоковое легкое» и др. [2]. В 1946 г. группа американских военных врачей ввела термин «влажные легкое», используя положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) [5], а в 1994 г. на Американско-европейской согласительной конференции (АЕСК) это состояние было названо острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [3].

С позиций патофизиологии ОРДС стал пониматься как мозаичное ателектазирование легких, нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и возрастание внутрилегочного шунтирования крови. Цель применения ПДКВ при ОРДС состояла в предотвращении коллабирования альвеол в фазу выдоха, то есть в поддержании альвеол в расправленном состоянии в течение всего дыхательного цикла [4].

Что касается СОПЛ, то на протяжении последующих десятилетий после описания изучались его патогенез, методы лечения, диагностические критерии, эпидемиология, что, в свою очередь, побудило пересмотреть и название. Поэтому вначале применялся термин «респираторный дистресс-синдром взрослых», а в последующем СОПЛ рассматривался как ОРДС, что подчеркивало остроту его развития.

В англоязычной литературе используется аббревиатура ARDS (acute respiratory distress syndrome). Обоснованием к изменению определения являлось внедрение системы количественной оценки степени повреждения легких, включающей четыре параметра: уровень ПДКВ (PEEP – positive end-expiratory pressure), отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода, выраженное в десятых долях (например, 50% концентрация соответствует примерно $FiO_2 = 0,5$; PaO_2 / FiO_2), легочный комплаенс (показатель растяжимости легочной ткани, определяющий способность легких расширяться при дыхательных движениях грудной клетки, $C = \Delta V / P$) и объем (процент) альвеолярного поражения.

Другие факторы, которые были использованы в оценке выраженности ОРДС, включали поражение не только респираторного аппарата, но также других органов и систем человека. Такой подход сыграл большую роль в оценке эффективности тех или иных методов лечения. Однако недостатком была невозможность определить прогноз исхода в первые два дня развития ОРДС.

Наконец, современный этап определения этого синдрома включает один из центральных патогенетических механизмов его развития – повреждение альвеоло-капиллярной мембраны, что и обуславливает повышенную проницаемость эндотелиальных и эпителиальных клеток, регулирующих водно-электролитный обмен дистального отдела дыхательных путей. Клиническим проявлением этих нарушений является развитие некардиогенного отека легких [5]. Таким образом, СОПЛ является равнозначным ОРДС с отличием в степени гипоксемии ($PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.). В англоязычной литературе чаще используется аббревиатура ALI/ARDS (acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome).

Новой сложной и противоречивой проблемой в понимании ОРДС явилось его лечение при COVID-19. Многочисленные исследования показали вероятность атипичной патофизиологии для объяснения спектра легочных и системных проявлений, вызванных возбудителем данного заболевания. Главный парадокс COVID-19-ассоциированной пневмонии – наличие тяжелой гипоксемии с сохраненной легочной механикой. Данные, полученные из опыта нескольких центров в мировом масштабе, показали, что первоначальные клинические меры должны быть направлены на то, чтобы избежать искусственной вентиляции легких у пациентов с гипоксемией, обусловленной COVID-19. С другой стороны, пациенты с COVID-19, состояние которых прогрессирует до ОРДС или достигает явного ОРДС с типичным снижением легочного комплаенса, это еще одна клиническая загадка для многих клиницистов.

Итак, SARS-CoV-2-инфекция, вызвавшая тяжелый ALI/ARDS, является беспрецедентной клинической проблемой, а уникальность течения этой инфекции с необычной патофизиологией ставит под сомнение эффективность существующих терапевтических подходов. Данная статья представляет собой обзор современного клинического опыта и не предназначена для использования в качестве стандарта лечения, учитывая, что доказательная база, лежащая в основе клинического подхода у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, быстро развивается. Да и, собственно, традиционное определение бактериальной «пневмонии» как экссудации в альвеолы не соответствует поражению паренхимы легких в виде «матовых стекол» с ее патоморфологическими характеристиками (рис. 1-4).

Учитывая лучевые и морфологические характеристики при COVID-19 и бактериальном (пневмококковом) поражении легочной ткани, применение антибактериальных препаратов в первом случае (рис. 1 и 3) необоснованно.

Механизмы, лежащие в основе патофизиологии COVID-19-ассоциированной «пневмонии», осложнившейся ОРДС, постоянно исследуются и развиваются. Вопрос, имеют ли пациенты с COVID-19 сходную патофизиологию с «типичным» ОРДС и соответствуют ли они определению Берлинских критериев (ARDS; CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях; FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; PaO_2 – парциальное давление артериального кислорода; ПДКВ (PEEP), остается предметом дискуссий.

На основании имеющихся в настоящее время результатов исследований были описаны следующие патофизиологические механизмы.

Гипоксемическая дыхательная недостаточность: прямые цитопатические эффекты вируса на пневмоциты, отличающиеся от бактериальной воспалительного процесса, и вызванное вирусом уменьшение сурфактанта, провоцирующее развитие ателектаза, являются одними из уникальных патологических находок, наблюдаемых у пациентов с COVID-19. Описаны также традиционные диффузные альвеолярные кровотечения и образование гиалиновых мембран [6]. Гипоксемия является паттерном легочного поражения, однако во многих случаях пациенты с COVID-19 продемонстрировали наличие значительной гипоксемии без признаков респираторного дистресса («тихая гипоксемия») [7, 8].

В свете этих результатов Gattinoni и соавт. описали два фенотипа пневмонии при COVID-19. Тип 1 (или тип L, «без ОРДС»): пациент с нормальным или высоким комплаенсом дыхательной системы (>50 мл/см вод. ст.), низкой эластичностью легких, низким весом легких и низкой способностью к раскрытию (рекрутингу)

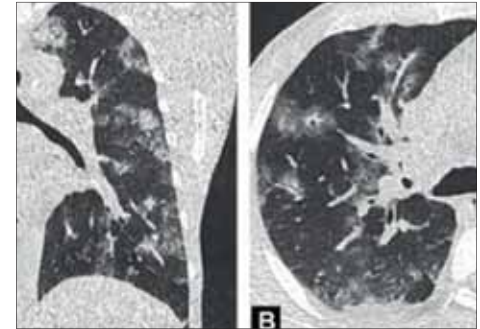


Рис. 1. Вирусная «пневмония» при COVID-19. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) демонстрирует двусторонние помутнения в виде «матового стекла», смешанные с пятнистыми областями консолидации



Рис. 2. Бактериальная пневмония. Участок консолидации легочной ткани слева, широким основанием прилегающий к костальной плевре и имеющий конусовидную форму

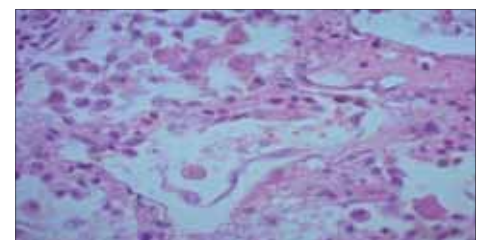


Рис. 3. Паренхима легкого умершего от COVID-19. Ранняя фаза экссудации. В просветах альвеол и интерстиция легкого инфильтрат, представленный мононуклеарами, преимущественно макрофагами (крупные округлые клетки), сегментоядерные лейкоциты отсутствуют; $\times 400$. Окраска гематоксилин-эозин

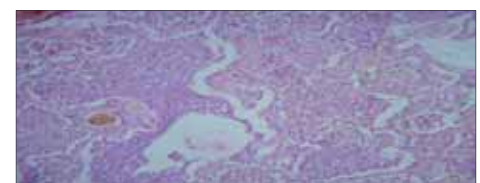


Рис. 4. Легочная паренхима умершего от пневмококковой пневмонии. Микроскопически – диффузная гнойная пневмония: межальвеолярные перегородки не утолщены, в просвете альвеол фибринозно-гнойный экссудат, без богатой белком жидкости; $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин

Продолжение на стр. 14.

Причины, особенности и тактика ведения COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом

Продолжение. Начало на стр. 13.

легких. Считается, что гипоксемия связана с нарушением кровотока и гипоксической вазоконстрикцией легких, что приводит к значительному несоответствию вентиляции и перфузии. Тип 2 (или тип Н, «типичный ОРДС»): когда у больного отмечается тяжелая гипоксемия и заметно снижен compliance дыхательной системы (<40 мл/см вод. ст.), высокая эластичность легких, большой вес легких (>1,5 кг) и высокая способность к рекрутингу. Перекрестные характеристики обоих этих типов могут присутствовать у больного в качестве промежуточной стадии [9, 10]. Однако в когортном исследовании Ziehl и соавт. представлено 66 интубированных пациентов с COVID-19, имеющих аналогичную легочную механику «типичного» ОРДС, основанную на снижении эластичности легких, мертвом пространстве и реакции на положение лежа. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для определения «нетипичной» модели ОРДС.

Гиперцитокинемия, или цитокиновый шторм, — нарушение регуляции и чрезмерный иммунный ответ, который может привести к значительному системному повреждению. Мононуклеарные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, в тканях легких и периферической крови продуцируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), IL-1 и фактора некроза опухоли. Доказательства подтверждают заметное высвобождение цитокинов при COVID-19, напрямую связанное с тяжестью заболевания и смертностью от него, и это особенно отражается в высоких уровнях IL-6, ферритина и С-реактивного белка (СРБ) [11, 12].

Гиперкоагуляция, связанная с COVID-19, описана как отчетливое протромботическое состояние, в отличие от незначительной коагулопатии, вторичной по отношению к заметно повышенным уровням фибрина и фибриногена. Этот механизм синергичен с цитокиновым штормом и вирусной эндотелиальной дисфункцией. Следовательно, сывороточные уровни D-димера являются весомым прогностическим фактором плохого исхода [13, 14].

Клиническая картина и лабораторные данные

Частота лихорадки у больных варьирует в пределах 43-98%, поэтому отсутствие лихорадки не исключает заражения COVID-19. Кашель — второй по частоте симптом (59-72%), за ним следуют миалгия (15%) и слабость (23%). Желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота и рвота) наблюдались у 10% пациентов, как правило, до появления лихорадки и одышки [15]. Описано, что ОРДС развивается у 17-41% этих больных, при этом среднее время от появления первого симптома до прогрессирования ОРДС составляет 8 дней [15, 16].

Что касается первоначальных лабораторных данных, то количество лейкоцитов обычно в норме, а лимфоциты присутствуют у 80% пациентов [17]. Было также обнаружено, что уровень СРБ постоянно повышается у пациентов с COVID-19 и имеет обратную зависимость от уровня потребности в кислороде; его можно использовать для прогнозирования смертности [18]. Другими прогностическими лабораторными показателями, имеющими прямую связь со смертностью от COVID-19, являются IL-6, LDH, сывороточный ферритин и D-димер. Уровни прокальцитонина у этих пациентов умеренно повышены и не всегда связаны с прогнозированием смертности [17]. В дополнение к полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) при COVID-19 необходимо выполнять обычные посевы крови и вирусную панель, чтобы исключить присутствие любого другого патогена в качестве основного виновника или коинфекции.

Результаты лучевой диагностики

Рентгенограмма ОГК демонстрирует типичные пятнистые затемнения в виде «матового стекла», которые имеют периферическую (субплевральную) и базальную локализацию, но ее чувствительность составляет около 59% [19]. Что касается КТ ОГК, то ее чувствительность зависит от симптоматики пациента на момент проведения исследования: 86-97% — у пациентов с респираторными

симптомами и 50% — у пациентов только с конституциональными симптомами [20, 21].

Чжоу и соавт. в когорте из 100 пациентов с COVID-19 провели 272 КТ ОГК и выявили преобладающее периферическое распределение «матовых стекол» (62%), за которым следовало комбинированное периферическое и центральное распределение (38%). Большинство больных имели двустороннее поражение легких (92%) и значительное поражение средних, нижних и задних сегментов [22].

Не всем пациентам с подозрением на COVID-19-ассоциированную пневмонию требуется КТ ОГК. Безусловно, вопрос спорный, так как КТ, в отличие от обзорной рентгенограммы ОГК, точна в проценте поражения, верификации паттерна «матовое стекло», консолидации и др. Поэтому решение о проведении этого обследования должно приниматься в индивидуальном порядке на основе суждения врача.

Также описывается УЗИ легких у тяжелых пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией; его результаты ограничены периферическими изменениями и не всегда коррелируют с результатами КТ. Peng и соавт. описали наличие рассеянных В-линий, которые имеют тенденцию сливаться по мере прогрессирования заболевания. Описано утолщение плевральных листков, а также плевральный выпот [23].

Внутрибольничное распространение и аэрозолизация

Экологический контроль имеет первостепенное значение при начальной оценке больных с пневмонией, обусловленной COVID-19. Меры предосторожности против воздушно-капельной передачи регламентируются многими организациями. Всемирная организация здравоохранения и протоколы, изданные МЗ Украины, рекомендуют меры предосторожности, связанные с воздушным переносом, когда у пациентов с COVID-19 ожидаются процедуры, сопровождающиеся образованием аэрозолей, в том числе: вентиляция с помощью маски для лица, неинвазивная вентиляция, эндотрахеальная интубация, отсасывание из дыхательных путей, аэрозольный путь введения лекарств, бронхоскопия, отключение пациента от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сердечно-легочная реанимация. Несмотря на высокий риск заражения во время этих процедур, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что тщательное использование средств индивидуальной защиты эффективно для предотвращения инфицирования медицинского персонала [24, 25].

У пациентов со спонтанным дыханием важно контролировать респираторный драйв и усилия для выявления ранних фаз респираторного поражения. Хотя неинвазивная вентиляция легких (НИВ) использовалась у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, данные литературы относительно адекватного периода интубирования противоречивы. Большинство авторов соглашаются с тем, что при наличии нарушенной дыхательной механики, возникновении респираторного ацидоза не следует откладывать контроль психического статуса, и при неадекватности коррекции сатурации и кислотно-щелочного равновесия необходима ИВЛ [9].

Для пациентов со спонтанным дыханием, сопровождающимся одышкой и гипоксемией легкой и средней степени тяжести, невосприимчивых к назальной канюле с низким потоком, начальный подход может включать использование назальной канюли с высоким потоком (HFNC) в состоянии бодрствования на основе ограниченных клинических данных. HFNC поначалу вызвала споры из-за ее проблемной способности к оксигенации, однако в дальнейших исследованиях было обнаружено, что она безопасна, при этом биоаэрозольная дисперсия существенно не отличается от обычных назальных канюль [26]. Ян и соавт. продемонстрировали более высокую выживаемость пациентов с HFNC по сравнению с пациентами с другими средствами ИВЛ, как неинвазивными, так и инвазивными [27]. Состояние

бодрствования предполагает лежание пациента на животе в качестве метода улучшения дренирования секрета и предупреждения образования легочных ателектазов в нижних долях легких [28].

Постоянное положительное давление в дыхательных путях методом СРАР или двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP) использовались у пациентов с COVID-19 в качестве последнего средства перед эндотрахеальной интубацией после неудачной HFNC и в бодрствующем положении, хотя официальные рекомендации относительно их использования были разрешены из-за риска аэрозолизации [24].

СРАР, по-видимому, имеет наибольшее преимущество среди НИВ у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, поскольку обеспечивает наибольшее среднее давление в дыхательных путях, что приводит к более эффективному раскрытию (рекрутированию) альвеол по сравнению с BiPAP. Последний вариант оказался более подходящим для определенной группы пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность) [9]. В связи с аэрозольным потенциалом традиционных методов НИВ было предложено использование «шлемового СРАР» в качестве средства неинвазивной вентиляции [29].

Крайне важно внимательно следить за кислородной передозировкой у больных с COVID-19, которые самостоятельно дышат (независимо от использования HFNC или NIV). В контексте раннего ОРДС, ассоциированного с COVID-19, высокий респираторный драйв может привести к генерации высокого транспульмонального давления и стрессу легких с последующим повышенным риском развития «самопроизвольного повреждения легких пациентом» (P-SILI) [30].

Подход к интубированному больному с COVID-19

ИВЛ должна быть произведена как можно скорее, независимо от фенотипа пневмонии при COVID-19, когда признаки ОРДС связаны с тяжелой гипоксемией. Приведенные ниже стратегии вентиляции представляют собой экспертное мнение, основанное на текущих и быстро развивающихся данных о больных с ОРДС, в этой связи требуется дополнительная информация для подтверждения эффективности этих методов ведения.

Управление механической вентиляцией

Таттинони и соавт. предложили адаптированные модификации к традиционным принципам лечения ОРДС, основанные на фенотипах COVID-19-ассоциированной пневмонии. У интубированных больных с I фенотипом лечение гипоксемии должно быть направлено на улучшение несоответствия вентиляции/перфузии за счет дерегуляции дыхательных объемов (идеальная масса тела 7-8 мл/кг массы тела, чтобы избежать ателектаза резорбции), ограниченных уровней ПДКВ (8-10 см вод. ст.) и поддержание частоты дыхания <20 в минуту [31].

По мере прогрессирования поражения легких с появлением II фенотипа и «типичного» ОРДС (двусторонние инфильтраты, снижение податливости дыхательной системы и увеличение веса легких) стандартный подход щадящей вентиляции легких связан с низким дыхательным объемом (идеальная масса тела 6 мл/кг массы тела), уровень ПДКВ (<10-15 см вод. ст.), а также перmissive гиперкапния продемонстрировали, что это оптимальное вмешательство при ОРДС, ассоциированном с COVID-19 [38]. Цель состоит в том, чтобы избежать повреждения легких, вызванного аппаратом, за счет снижения нагрузки на легкие и сосуды [32]. В то время как некоторые авторы выступают за высокие уровни ПДКВ (<15 см вод. ст.) при II фенотипе, на основе высокой эластичности легких и увеличения неоксигенированной легочной ткани [8], в одноцентровом наблюдательном исследовании показали плохое раскрытие альвеол, несмотря на высокие уровни ПДКВ. «Раскрытие легких»

было более очевидным после пром-позиции в анализируемой популяции [33].

Вентиляция с переменным давлением в дыхательных путях (APRV) может рассматриваться в ранний период интубации у пациентов с умеренным и тяжелым ОРДС с целью обеспечения адекватного раскрытия альвеол. Применение APRV по-прежнему ограничено, учитывая, что многие производители не знакомы с этим режимом вентиляции или методикой его выбора [34]. Поэтому данные о полезности APRV у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, еще только исследуются.

Положение на животе способствует облегчению тяжелой гипоксемии за счет уменьшения чрезмерно раздутых областей легких, что способствует рекрутированию альвеол и уменьшению несоответствия вентиляции/перфузии [33]. Испытание «The Prone Severe ARDS Patients» у тяжелых пациентов с ОРДС (PROSEVA), проведенное Guegin и соавт., продемонстрировало значительное снижение 28- и 90-дневной смертности у пациентов с тяжелым ОРДС [35].

Положение лежа рекомендуется у интубированных больных с ОРДС, ассоциированным с COVID-19. Рап и соавт. продемонстрировали повышенную рекрутируемость легких и улучшение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в положении лежа на животе у пациентов с умеренным ОРДС, ассоциированным с COVID-19 [33]. Основным препятствием по-прежнему является его внедрение в лечебные учреждения. Обученный и квалифицированный высший, средний и младший медперсонал респираторной терапии является наиболее важным фактором для получения успешных результатов, поскольку в любой момент могут произойти опасные для жизни события (самоэкстубация, гемодинамическая нестабильность, отсутствие адекватной седации, пролежни).

Что касается нервно-мышечной блокады, то она рекомендуется для предупреждения вентиляторной диссинхронизации, регуляции дыхательных объемов и снижения сопротивления дыхательных путей, что уменьшает воспаление паренхимы легких. Нервно-мышечные блокаторы были введены как часть альтернативной терапии тяжелого ОРДС [36]. Пока не опубликовано ни одного официального клинического исследования или каких-либо доказательств относительно использования нервно-мышечной блокады у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19. Кампания Surviving Sepsis Campaign рекомендует использовать периодические дозы нервно-мышечных блокаторов для облегчения вентиляции легких у пациентов с COVID-19 [24].

Оценивая противовоспалительную терапию больных с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, исследование RECOVERY продемонстрировало, что у пациентов в группе вмешательства (то есть принимавших дексаметазон в дозе 6 мг в течение 10 дней, энтерально или внутривенно) смертность снижалась на треть среди госпитализированных пациентов с тяжелыми респираторными осложнениями от COVID-19. Эффект был более заметным у пациентов, находящихся на ИВЛ, и промежуточным у тех, кому требовалась только дотация кислорода. Исследование не показало какой-либо пользы от дексаметазона у пациентов, которым не требовалась кислородная дотация [37].

Считается, что селективная вазодилатация легких улучшает течение ОРДС путем перераспределения крови из плохо вентилируемых зон в зоны с более высокой вентиляцией, тем самым уменьшая шунтирование и корректируя гипоксемию. Оксид азота и простагландины (например, PGI_2 эпипростенон), несмотря на вызываемую им легочную артериальную дилатацию, не продемонстрировал уменьшения смертности при ОРДС [44]. Использование оксида азота у пациентов с COVID-19 вызывает споры [45]. Некоторые авторы выступают за его потенциальную противовирусную активность на основании результатов исследования, проведенного во время вспышки SARS-CoV в 2004 г. [46]. В настоящее время нет рекомендаций по применению легочных вазодилаторов у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, в случаях экстренной помощи при рефрактерной гипоксемии [37].

Когда наступает рефрактерная гипоксемия и альтернативные методы лечения оказываются неэффективными, уместным становится использование экстракорпоральных приемов. Несмотря на то что частота случаев применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) значительно увеличилась за последние десятилетия, ее использование по-прежнему остается спорным.

Два крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследования предоставили противоречивые данные по использованию ЭКМО при ОРДС. Испытание CESAR (традиционная ИВЛ в сравнении с ЭКМО при тяжелом ОРДС) в исследовании Peek и соавт. (2009) представило обнадеживающие результаты, демонстрирующие значительную выживаемость без тяжелой инвалидности через 6 месяцев. Авторы этого исследования пришли к выводу, что пациентам с тяжелым ОРДС с потенциально обратимыми параметрами, не поддающимися традиционному лечению, следует назначать ЭКМО. С другой стороны, в исследовании EOLIA (ECMO to Rescue Lung Injury in ARDS), проведенном Combes и соавт. (2018), обнаружилось, что 60-дневная смертность не была значительно ниже у пациентов в группе ЭКМО, и поэтому испытание было остановлено в соответствии с заранее определенными правилами, хотя апостериорный байесовский анализ этого испытания продемонстрировал апостериорную вероятность увеличения смертности при ЭКМО у больных с очень тяжелым ОРДС [38].

В свете этих противоречивых результатов и в разгар всемирной пандемии, вызванной COVID-19, когда ожидается, что у пациентов разовьется тяжелый ОРДС, Организация экстракорпорального жизнеобеспечения (ELSO) выпустила согласованное руководство по применению ЭКМО у этих пациентов. ELSO подчеркивает, что опыт центра, а также подготовка медработников и команды являются наиболее важными факторами, определяющими использование экстракорпоральных методов у пациентов с COVID-19. Что касается приоритизации пациентов в применении этого метода, то руководство ELSO рекомендует отдавать приоритет более молодым пациентам с незначительными сопутствующими заболеваниями или без них. Также рекомендуется не включать больных с терминальным течением какого-либо заболевания или тяжелым поражением центральной нервной системы.

Чтобы определить соответствие пациента критериям отбора, консенсус ELSO при ОРДС, ассоциированном с COVID-19, предоставляет четкий алгоритм для пациентов с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст., ориентированный на обеспечение консервативного лечения (положение на животе, нервно-мышечная блокада, легочные вазодилаторы, высокие уровни ПДКВ, маневры с положением тела). Если у пациента развивается прогрессирующая рефрактерная гипоксемия (соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ мм рт. ст. в течение > 6 ч или соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст., а $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.), следует рассмотреть ЭКМО при отсутствии противопоказаний. Кроме того, для пациентов с соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ мм рт. ст., но с признаками плохой тканевой перфузии и гиперкапнией необходимо выбрать ЭКМО как лучший вариант.

В заключение следует отметить, что ведение COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложненной ОРДС, представляет собой серьезную клиническую, логистическую, реанимационную и этическую проблему. В основе развития ОРДС/СОПЛ лежит воспалительная реакция, повреждающая альвеолокапиллярную мембрану, что приводит к некардиогенному отеку легких, снижению легочного комплаенса, увеличению шунтирования в малом круге и, как следствие, — к тяжелой дыхательной и полиорганной недостаточности.

Сама по себе гипоксемия не является показанием для интубации, если легочная механика сохранена. Напротив, пролонгация дыхательных нарушений, возникших спонтанно либо на фоне НИВ, приводит к психическим нарушениям и развитию респираторного ацидоза. Диагностические мероприятия, направленные на выявление больных с ОРДС, требующих ИВЛ, являются актуальными, поскольку задержка в проведении этого вмешательства связана с трагическим исходом. Создание специализированного протокола для такого контингента больных может иметь первостепенное значение.

Литература

- Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;12(7511):319–323.
- Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J.A.M.A.* 2012;307(23):2526–2533.
- Bernard J.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Res Crit Care Med*. 1994;149:818–824.
- Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия. Мистецтво лікування. 2004. № 9. С. 30–35.
- Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких. *PMJ*. 2006. № 22.

- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care (London, England)*. 2020;24(1):154. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054–1062.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–20. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. Available at: https://journals.sagepub.com/cejournal/fulltext/2020/04000/rationale_for_prolonged_corticosteroid_treatment1.aspx. Accessed in April 20, 2020.
- Guan WJ, Ni ZY, Yu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020.200642>.
- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020.200527>.
- Zhou S, Zhu T, Wang Y, Xia L. Imaging features and evolution on CT in 100 COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;1–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06879-6>.
- Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849–50. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–469. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004363>.
- The Australian and New Zealand Intensive Care Society COVID-19 Guidelines. Available at: <https://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/03/ANZICS-COVID-19-Guidelines-Version-1.pdf>. Accessed on June 17, 2020.
- Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000892. <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>.
- Lucchini A, Giani M, Usgro S, Rona R, Foti G. The «helmet bundle» in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020;58:102859. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102859>.
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):606–618.
- Management of COVID-19 Respiratory Distress. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>. Accessed on June 16, 2020.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–1308.
- Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitment in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1294–1297.
- Lim J, Litton E. Airway pressure release ventilation in adult patients with acute hypoxic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2019;47(12):1794–1799.
- Guerin C, Reigier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–2168.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107–1116.
- Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. <https://www.recoverytrial.net/results>. Accessed on June 19, 2020.
- Goligher E.C., Tomlinson G, Hajage D, Wijesundera DN, Fan E, Juni P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(21):2251–2259.

Можливості повідон-йоду в профілактиці поширення SARS-CoV-2

У статті представлені докази віруліцидної активності повідон-йоду (PVP-I) щодо SARS-CoV-2, а також детально описані механізми профілактичної дії полоскань і промивань ротової порожнини і горла його розчином.

Ключові слова: повідон-йод, COVID-19, SARS-CoV-2, антисептик, полоскання горла, промивання ротової порожнини.

Сьогодні значну частину зусиль у боротьбі з пандемією COVID-19 направлено на впровадження загальної вакцинації для протидії цій інфекції, але перед суспільством і системами охорони здоров'я стоїть не менш важливе завдання – зменшити поширення SARS-CoV-2. Що передбачає, у тому числі, і заходи соціального дистанціювання, і раціональне використання відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), і дотримання гігієни в лікарнях, а також обережне поводження з біомедичними відходами.

На додаток до цих нефармацевтичних втручань вирішальним фактором, здатним уповільнити поширення вірусу, є ретельне дотримання гігієни порожнини рота з використанням віруліцидних засобів для промивання і полоскання ротової порожнини й горла. Лікарі деяких спеціальностей (стоматологи, отоларингологи тощо) зазначають підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2 через близькість до ротової порожнини, тому саме цій групі ризику рекомендується звернути особливу увагу на запобігання поширенню вірусу шляхом зниження вірусного навантаження SAR-CoV-2 в ротовій порожнині.

Передопераційне промивання рота за допомогою відповідної віруліцидної рідини вважається основним профілактичним засобом для контролю вірусного навантаження в слині та аерозолі під час і після будь-якої стоматологічної процедури. На основі опублікованих у літературі даних PVP-I, йод і водорозчинним полімером полівінілпіролідом, є ефективним профілактичним засобом проти коронавірусу (Kirk-Bailey J., 2020). Деконтамінація носової і ротової порожнини за допомогою PVP-I може зменшити кількість аерозольованих вірусних частинок до їх поширення (Pelletier J.S., 2020).

Було проведено ретельний аналіз результатів усіх досліджень, опублікованих у PubMed, ClinicalTrials.gov, EBSCO, Scopus, Web of Sciences, Cochrane database, ClinicalTrial.org, Google scholar njo, щоб зібрати докази ефективності PVP-I проти SARS-CoV-2 і в запобіганні поширенню інфекції.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі досліджень *in vitro* тимчасові рекомендації Американської стоматологічної асоціації (ADA) щодо мінімізації ризику передачі COVID-19 пропонують передпроцедурне полоскання ротової порожнини 1,5% перекисом водню або 0,2% PVP-I (Dexter F., 2020; Tessema B., 2020; Bidra A.S., 2020).

Центр із контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендує перед процедурою промивати рот ротовою розчином антисептиків. Варто зазначити, що PVP-I безпечний для використання в ротовій і носовій порожнині у концентрації до 1,25% (Rahn R., 1997).

За відсутності доступних препаратів для звичайного стоматологічного використання під час пандемії COVID-19 рекомендується

розбавити 10% PVP-I у співвідношенні 1:20, потім 0,5 мл розведеного розчину PVP-I змішати з 9,5 мл стерильного фізіологічного розчину або інших розчинів, призначених для розведення (Frank S., 2020).

Bidra та співавт. (2020) рекомендують регулярно використовувати 0,5% PVP-I для полоскання ротової порожнини, щоб зменшити ризик внутрішньолікарняної передачі вірусу від безсимптомних носіїв. Також рекомендується часто використовувати оральні та назальні спреї PVP-I у лікарнях із неадекватним забезпеченням ЗІЗ (табл. 1). При цій концентрації поглинання йоду є мінімальним і нижчим за норму загального добового споживання йоду для здорової дорослої людини – 150 г (Frank S., 2020).

Наявні дані підтверджують віруліцидні властивості PVI-P проти SAR-CoV-2. Передопераційне полоскання ротової порожнини і горла розчином PVP-I є важливою процедурою для запобігання поширенню інфекції під час пандемії COVID-19.

Обґрунтування використання PVP-I під час інфекції SARS-CoV-2

Дослідження показали, що різні ділянки ротової порожнини, такі як ясенні щілини, слизова оболонка шік, язик, мигдалини, піднебіння, мікротріщини на поверхні зубів, створюють ідеальну нішу для існування вірусних частинок у пацієнтів, які страждають на вірусні респіраторні інфекції (Pelletier J.S., 2020). Навіть запалення пародонту, спричинене біоплівкою, також пов'язане з розвитком інфекції нижніх дихальних шляхів, яка може спровокувати початок вентиляційної пневмонії (Frank S., 2020).

Багато систематичних оглядів і метааналізів підтвердили важливість ретельної гігієни порожнини рота і використання антисептичних засобів для запобігання респіраторним розладам і внутрішньолікарняним інфекціям (Peng X., 2020). Крім того, підтверджено, що обробка порожнини рота відіграє неабияку роль у регулюванні поширення SARS-CoV-2, оскільки ротова порожнина «ідентифікована як місце високого ризику інфікування», при цьому слина є основним способом передачі вірусних частинок і потенційним джерелом поширення інфекції в громадї (То К.К.-W., 2019).

Вірусні частинки в інфікованих дихальних рідинах і краплях слини зумовлюють передачу на короткі відстані під час дихання, розмови, кашлю або чхання (Hoffmann M., 2020). Великі краплі слини, діаметр яких перевищує 60 мкм, зазвичай швидко осідають, обмежуючи передачу лише тим особам, які перебувають у безпосередній близькості (Tang J.W., 2006). Проте краплі меншого розміру (діаметр ≤60 мкм), які випаровуються і утворюють ядра аерозолі діаметром <10 мкм, мають здатність до передачі на великі відстані (Xu R., 2020). За оцінками, при кожному чханні виділяється майже 40 тис крапель слини, тому надзвичайно важливо знизити вірусне навантаження цієї біологічної

рідини (Edwards D.A., 2004). Дослідження підтвердили, що вірусне навантаження в слині пацієнта, інфікованого COVID-19, на момент госпіталізації становить $1,2 \times 10^8$ інфекційних копій/мл. З огляду на рівень смертності від COVID-19, який коливається від 0,39 до 4,05%, ризик передачі від інфікованих госпіталізованих осіб здоровим членам сім'ї, опікунам, медичним працівникам та іншим пацієнтам, які відвідують лікарню, є високим (Huang C., 2020). Ризик передачі інфекції також підвищується для госпіталізованих пацієнтів, які потребують таких процедур, як неінвазивна вентиляція, інтубація та аспірація, що сприяють утворенню біоаерозолі і призводять до внутрішньолікарняної передачі серед медичних працівників (Kirk-Bailey J., 2020).

Дослідження також показали, що SARS-CoV-2 ідентифікується в респіраторних, носових і оральних виділеннях пацієнтів із безсимптомним і слабосимптомним перебігом COVID-19 (Chan J.F.F.-W., 2020).

Інфікована людина з вірусом SARS-CoV-2 може поширити інфекцію майже на 406 осіб за 30 днів (Castagnoli R., 2020). І що важливо, невелика кількість рибонуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 виявляється в секреті слини ще довго після одужання (Rahn R., 1997).

Тому надзвичайно важливо знизити вірусне навантаження в слині та ротоглотці, щоб зупинити нозокоміальну передачу і зменшити внутрішньолікарняне поширення інфекції за допомогою розумного використання антисептичних засобів із віруліцидними властивостями, таких, зокрема, як PVP-I.

Полоскання рота PVP-I виявилось особливо корисним для медичних працівників, переважно стоматологів та отоларингологів. Лікарі зазначили спеціальності зазначають підвищеного ризику інфікування, оскільки контактують зі слизовою оболонкою ротової порожнини і глотки безпосередньо під час діагностичних і лікувальних процедур, тоді як вірусні частинки залишаються в повітрі протягом 3-4 год, забруднюючи поверхні в навколишньому просторі.

Було показано, що полоскання PVP-I горла / ополіскування рота / використання спрею знизують частоту внутрішньолікарняної пневмонії та супутніх ускладнень і смертності від COVID-19 майже на 40% (Castagnoli R., 2020). Професійний догляд за порожниною рота разом із ретельним використанням PVP-I може знизити рівень потенційних респіраторних патогенів і частоту аспіраційної пневмонії (van der Maarel-Wierink C.D., 2013). Тому повторне застосування PVP-I для полоскання порожнини рота показане пацієнтам із симптомами SARS-CoV-2, особливо в першій і другій тиждень після появи ознак хвороби, оскільки вірусне навантаження в секретах ротової

порожнини і ротоглотки є найвищим упродовж цього періоду (То К.К.-W., 2020). Також необхідно використовувати PVP-I у безсимптомних пацієнтів, оскільки вони можуть поширювати інфекцію як серед медичних працівників, так і серед оточуючих (Zou L., 2020).

Віруліцидний механізм дії PVP-I

PVP-I є мікробіцидом широкого спектра дії, який інактивує бактерії, гриби, найпростіші та декілька вірусів. Перша публікація про віруліцидні властивості PVP-I у 1975 р. показала, що з його допомогою титри герпесвірусу 2 типу були знижені на 92% (Amstey M.S., 1975). PVP-I може інактивувати віруси як з оболонкою, так і без неї (Wu Z., 2020). PVP-I-умісні засоби для полоскання і спреї для горла ефективні проти ротавірусу, аденовірусу, поліовірусу, вірусу паротиту, Коксаки, герпесу, краснухи, імунодефіциту людини та вірусу грипу (Eggers M., 2019). Найефективніше полоскання горла PVP-I може знизити частоту інфекцій, спричинених *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-резистентний золотистий стафілокок), *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae*, майже на 50% в осіб із діагнозом хронічної інфекції легень / дихальних шляхів (Kanagalingam J., 2015). PVP-I має максимальну віруліцидну активність проти інших широко використовуваних антисептиків, як-от бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, хлоргексидину глюконат і алкілдіаміноетілліцилін гідрохлорид (Kawana R., 1997). Якщо порівнювати з іншими антимікробними засобами, недостатньо ефективними проти коронавірусу, ефективність PVP-I щодо SARS-CoV-2 є доволі вираженою.

Віруліцидна дія PVP-I пояснюється його вільним або нез'язаним йодом/I₂, який виділяється в зовнішнє середовище з комплексу PVP-I. У водному розчині I₂ та гіпоїодиста кислота (HOI) є двома формами елементарного йоду, активними з точки зору антимікробної активності PVP-I (Schreier H., 1997). I₂ дестабілізує мембрану оболонку і спричинює лізис вірусних білків (Rothe C., 2020). PVP-I спрямовано на ліпідний шар SARS-CoV-2, як і всіх коронавірусів (O'Donnell V.B., 2020), він також утворює різні комплекси з неенасиченими жирними кислотами та амінокислотами всередині клітини, індукуює витікання цитозолі і погіршує синтез білків (Eggers M., 2019). Вільний йод навіть дегенерує нуклеопротени вірусних частинок, окисляє нуклеїнові кислоти, змінює метаболічні шляхи, що може спричинити незворотне ураження вірусу. Крім того, вільний йод поглинає вільні радикали, чинячи тим самим протизапальну дію під час вірусних інфекцій (Іто Н., 2006).

Докази того, що PVP-I може інактивувати SARS-CoV-2

Тривале полоскання з відповідним розведеним PVP-I упродовж більш як 2 хв, до 4 разів на день, рекомендоване для зниження захворюваності на повітряно-крапельні респіраторні інфекції (Kohn W.G., 2003). Тому використання ополіскувача для ротової порожнини PVP-I було запропоноване як профілактична стратегія для ефективної інактивації вірусного навантаження в області рота і глотки, інфікованих SARS-CoV-2 (Andersen K.G., 2020) (табл. 2). Респіраторне товариство Японії рекомендувало полоскання горла PVP-I для профілактики і лікування госпітальних і негоспітальних респіраторних інфекцій. Ці рекомендації засновані на попередніх дослідженнях, де полоскання горла PVP-I і спреї для горла виявили віруліцидні властивості проти низько- (H5N3, H7N7, H9N2) і високотоксичних штамів пташиного грипу А (H5N1) (Іто Н., 2006). Полоскання горла 0,23% розчином PVP-I або використання спрею з PVP-I може значуще знизити вірусне навантаження вірусу пташиного грипу А протягом 10 с (Eggers M., 2018). Крім того, інше дослідження підтвердило ефективність полоскання горла PVP-I проти вірусу свинячого грипу (H3N2, H1N1 і H1N2) (Kariwa H., 2006).

У ході клінічних досліджень у лікарні препарат PVP-I на 58% зменшив кількість епізодів респіраторної інфекції (Nagatake T., 2002). На основі цих доказів міністерство охорони

Таблиця 1. Рекомендації щодо назального/перорального застосування PVP-I (Kariwa H., 2004; Martinez Lamas L., 2020)

Групи ризику щодо COVID-19	Шлях застосування PVP-I**	Дозування PVP-I
Пацієнти: • із підтвердженою/підозрюваною інфекцією SARS-CoV-2; • які проходять процедури високого ризику (наприклад, пов'язані з виділеннями з носа, ротової порожнини, глотки і легень); • які проживали в точках високого ризику щодо COVID-19; • у непитомому стані***	Полоскання ротової та носової порожнин	Кожні 2-3 год, до 4 разів на добу
Медичні працівники до та після контакту з пацієнтом, які: • залучені до догляду за пацієнтами з підозрюваною/підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2; • беруть участь у процедурах високого ризику для пацієнтів у точках високого ризику щодо COVID-19; • не мають відповідних ЗІЗ (наприклад, маска-респіратор № 95, респіратор з очищувачем повітря)	Полоскання ротової та носової порожнин	Кожні 2-3 год, до 4 разів на добу
Пацієнти і/або медичні працівники в точках високого ризику щодо COVID-19, які здійснюють процедури високого ризику за участю безсимптомних пацієнтів	За бажанням полоскання ротової та носової порожнин	Кожні 2-3 год, до 4 разів на добу

Примітки: ** – полоскання носової порожнини: 0,5% розчин PVP-I можна вводити в дозі 0,3 мл у кожну ніздрю, бажано за допомогою розподільного (у середньому 2 розливання) або через шприц або піпетку. Це забезпечить загальну дозу 0,33 мл йоду; *** – полоскання ротової порожнини: полоскання горла 10 мл 1% розчину для полоскання рота PVP-I (нерозведеного) (99 мл 0,5% розчину) протягом 1-2 хвилин. Тримайте розчин у ротовій порожнині принаймні 30 с, а потім обережно полизайте горло або утримуйте в задній частині горла рідину ще 30 с (принаймні), після чого випльовте (2 мл розчину буде утримано та поглинено, що дасть очікувану максимальну загальну дозу 1,1 мл йоду); **** – тампон для догляду за порожниною рота змочують у 2-5 мл 1% PVP-I і ретельно протирають усі доступні слизові оболонки ротової порожнини. Достатня частина цього розчину затримується в ротовій порожнині / ротоглотці (невелика кількість залишається в губці), забезпечуючи максимальну загальну дозу 1,1 мл йоду.

Таблиця 2. Докази, що підтверджують ефективність повідон-йоду (PVP-I) проти SARS-CoV-2

Дизайн дослідження	Предмет дослідження	Матеріали і методи	Результати і висновки	Посилання
Обсерваційне дослідження <i>in vitro</i>	Віруліцидна активність PVP-I проти SARS-CoV-2	Чотири засоби на основі PVP-I 1. Антисептичний розчин (PVP-I 10%). 2. Засіб для очищення шкіри (PVP-I 7,5%). 3. Засіб для полоскання горла і рота (PVP-I 1%). 4. Спрей для горла (PVP-I 0,45%). Перевірено на віруліцидну активність при контакті протягом 30 с	Усі продукти PVP-I інактивували вірус на $\geq 99,99\%$, що відповідало зниженню титру вірусу на $\geq 4 \log_{10}$ протягом 30 с	Anderson et al., 2020
Обсерваційне дослідження <i>in vitro</i>	Оптимальний час контакту та концентрація перорального PVP-I проти SARS-CoV-2	PVP-I у концентрації 0,5%, 1% і 1,5% проти етанолу (70%) і води протягом 15 і 30 секунд. Протестовано щодо дії на штам SARS-CoV-2-USAWA1/2020	PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) повністю інактивував SARS-CoV-2 протягом 15 с після контакту. 70% етанол не інактивував SARS-CoV-2 після 15 с контакту, але все ж інактивував вірус через 30 с контакту	Liang B. et al., 2020
Обсерваційне дослідження <i>in vitro</i>	Порівняння ефективності перекису водню (H ₂ O ₂) і антисептичного засобу для полоскання ротової порожнини на основі PVP-I проти SARS-CoV-2	• PVP-I (0,5%, 1,25% і 1,5%) і • Водні розчини H ₂ O ₂ (3% і 1,5% концентрації) при контакті впродовж 15 і 30 секунд. Протестовано щодо дії на SARS-CoV-2	PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) повністю інактивував SARS-CoV-2 за 15 секунд. Розчини H ₂ O ₂ (1,5% і 3,0%) виявляли мінімальну віруліцидну активність через 15 і 30 с контакту	Bidra et al., 2020
Систематичний огляд	Для оцінки специфічної ефективності PVP-I проти SARS-CoV-2	Були переглянуті всі протоколи застосування назального і перорального PVP-I проти COVID-19	PVP-I можна безпечно вводити протягом до 5 міс у носову і 6 міс у ротову порожнину	Frank et al., 2020
Короткі повідомлення	Вплив розчину для полоскання рота PVP-I на вірусне навантаження SARS-CoV-2 у слині	Мазки з носоглотки і зразки слини були перевірені на SARS-CoV-2 у пацієнтів до та після полоскання 15 мл 1% PVP-I протягом хвилини	PVP-I сприяв значному падінню вірусного навантаження, яке зберігалося щонайменше 3 год	Lamas et al., 2020

здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії випустило рекомендацію щодо використання PVP-I як профілактичного заходу для запобігання інфекції дихальних шляхів після спалаху свинячого грипу H1N1 у 2009 році.

Так само полоскання 0,23-1% PVP-I ротової порожнини протягом 1-2 хв також може знизити вірусне навантаження SARS-CoV-2 (Liang B., 2020). Liang та співавт. (2020) провели дослідження з оцінки токсичності *in vivo* та ефективності інактивації SARS-CoV-2 за допомогою назального спрею PVP-I і офтальмологічних крапель і зробили висновок, що PVP-I може швидко інактивувати SARS-CoV-2. В іншій статті, опублікованій Martínez та співавт. (2020), 1% PVP-I знижував вірусне навантаження SARS-CoV-2 у назальних мазках і слині майже до непомітних меж, і ефект тривав 3-4 години. W.H. Chin та співавт. (2020) також виявили, що 7,5% PVP-I сприяв зняттю рівня вірусу SARS-CoV-2 нижче можливих рівнів протягом 5 хвилин.

Різні країни розробили свої протоколи щодо застосування PVP-I для обробки ротової та носової порожнини під час COVID-19. У Великій Британії пацієнтам, які перебувають у свідомості та інфіковані COVID-19, або особам, недостатньо обстеженим на COVID-19, вводять 0,5% розчин PVP-I 0,3 мл у ніс та 9 мл у ротову порожнину перед будь-якими процедурами

(Martínez Lamas L., 2020). Так, пацієнтам без свідомості рекомендується нанесення на слизові оболонки ротової порожнини 2 мл розчину PVP-I. Інший протокол, у Піттсбурзі (штат Пенсильванія, США), рекомендував введення 240 мл 0,4% PVP-I в носову порожнину для промивання пазух і 10 мл 0,5% PVP-I для полоскання ротової порожнини кожні 2-3 год 4 рази на день у пацієнтів із COVID-19 перед процедурами високого ризику (Mady L.J., 2020). Автор також рекомендував виконувати ці профілактичні заходи медичним працівникам перед оглядом або лікуванням пацієнтів із підозрою чи діагнозом COVID-19, виконанням процедур високого ризику та в умовах недостатнього забезпечення ЗІЗ.

Більшість із цих протоколів стосуються як пацієнтів із симптомами, так і безсимптомних носіїв. Щоб запобігти перехресному зараженню серед стоматологів, ADA схвалила використання 0,2% PVP-I ополіскувача рота перед усіма стоматологічними процедурами під час пандемії COVID-19. Оскільки комерційних препаратів PVP-I для звичайного стоматологічного лікування немає, рекомендується розводити 10% PVP-I (1:20), використовуючи 0,5 мл 10% PVP-I і 9,5 мл стерильних водних розчинів або фізіологічного розчину (Pelletier J.S., 2020).

Parhar та співавт. (2020) заявили, що «поки не будуть проведені підтверджувальні дослідження, найкраще розвважити PVP-I фізіологічним розчином (звичайні 7,5%) у співвідношенні 1:3, щоб досягти концентрації менше 2%. Bidra та співавт. (2020) перевірили різну концентрацію PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) проти SARS-CoV-2 і дійшли висновку, що всі розведені концентрації інактивували вірус SARS-CoV-2 протягом 15 секунд. Дослідження також показало, що 70% етанол не інактивував повністю SARS-CoV-2 навіть після 15 с контакту, але міг інактивувати вірус через 30 секунд. В іншому дослідженні Bidra (2020) *in vitro* порівнювали інактивацію SARS-CoV-2 перекисом водню та PVP-I. Результати показали, що під час контакту впродовж 15 і 30 с розчин для полоскання PVP-I у всіх трьох концентраціях – 0,5%, 1,25% і 1,5% – повністю інактивував SARS-CoV-2. Перекис водню в концентрації 1,5% і 3,0% виявляв мінімальну віруліцидну активність навіть через 30 с контакту.

Нещодавно опубліковане дослідження перевірило віруліцидну активність 8 комерційно доступних ополіскувачів для порожнини рота, що містять різні активні сполуки, проти 3 різних ізолятів SARS-CoV-2 в умовах, які імітують виділення з носоглотки. Було виявлено, що 1% PVP-I ополіскувач для ротової порожнини значно

знижував вірусну активність протягом короткого часу впливу (30 с) (Meister T.L., 2020).

Концентрацію та тривалість застосування розчину PVP-I можна визначити на основі швидкості потоку виділень слизової та слини людини. Оскільки швидкість потоку слини в пацієнта, який перебуває в стані свідомості, низька, а очищення PVP-I повільніше, ніж зазвичай, показана тривала експозиція PVP-I (de Toledo T.-A., 2020). Для повного знищення вірусу продукти PVP-I рекомендується використовувати щонайменше 2 тижні. Це втручання не має на метівилікувати хворобу, але може значуще зменшити поширення вірусу. Таким чином, особам, які могли контактувати з інфікованими SARS-CoV-2, або які подорожують чи прибули звідти, точками високого ризику щодо COVID-19, рекомендується часто використовувати ополіскувач PVP-I для зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 в ділянці ротової порожнини й ротоглотки.

Безпека і переносимість PVP-I

PVP-I для полоскання і промивання рота добре переноситься порівняно з іншими антисептичними засобами, його можна безпечно застосовувати до 5 міс у носовій порожнині і до 6 міс – у ротовій (Challacombe S.J., 2020). У дослідженні *in vitro* з оцінки безпеки PVP-I на слизовій оболонці ротової порожнини апоптоз клітин відбувався при концентрації 1×10^3 mM протягом доби (Mady L.J., 2020). Дослідження *in vivo* підтвердило, що тривале використання 1-1,25% PVP-I для полоскання горла не подразнює слизову оболонку і не призводить до будь-яких побічних ефектів (протягом 28 міс). Полоскання повідон-йодом не забарвлювало зуби і не змінювало смакові відчуття (Shankar S., 2020). Алергія на PVP-I також спостерігалась вкрай рідко, із частотою поширення 0,4% (Eggers M., 2019).

Таким чином, проведені дослідження підтверджують, що застосування PVP-I для полоскання носової та ротової порожнин є простим безпечним недорогим та ефективним засобом профілактики поширення COVID-19. Завдяки віруліцидній активності PVP-I проти SARS-CoV-2 його використання у значній кількості дає можливість зменшити ризик перехресної передачі вірусу.

Реферативний огляд Chopra A., Sivaramanb K., Radhakrishnan R., Balakrishnan D., Narayanab A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. Japanese Dental Science Review 57 (2021) 39-45.

Підготувала Анастасія Романова



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняйтесь немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

ГРИБКИ

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Міцелі шкіри рідко викликають 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, 10 мг відрітку. Без рецепта. Формула розчиняється на групі. Антисептичний та дезінфікуючий засіб. Повідон-йод, I08A G02. Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕПІС, Угорщина. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.

Оптимізація вибору антигістамінних препаратів при лікуванні кропив'янки та алергічного риніту



Торстен Зубербір

Висока поширеність алергічних захворювань (АЗ) із року в рік продовжує неухильно зростати. Останніми десятиліттями ця проблема – одна з основних для національних систем охорони здоров'я. Через свою високу актуальність АЗ все частіше стають темою багатьох конференцій, спрямованих на покращення обізнаності лікарів різних спеціальностей щодо алергопатології. Одним із таких заходів стала науково-практична конференція, організована за ініціатииви МОЗ України, «Життя Без Алергії. International-3», яка відбулася в першій декаді вересня 2021 року в онлайн-форматі. Доповідачами виступили провідні вітчизняні та світові експерти, зокрема професор алергології Віденського медичного університету Рудольф Валента (Австрія), доктор медичних наук Антонелла Мураро (Італія), професор Торстен Зубербір (Німеччина), професор Ірусен М. Елвіс (Південно-Африканська Республіка) та інші.

У структурі АЗ на особливу увагу заслуговують хронічна кропив'янка (ХК) і алергічний риніт (АР). Ці стани мають спільну патогенетичну основу і підходять до лікування і значуще погіршують якість життя і працездатність хворих. Для ефективнішого лікування пацієнтів із ХК і АР варто розуміти спільні для цих захворювань механізми розвитку і правильно на них впливати. Саме на цих двох питаннях зосередив увагу у своїй доповіді директор Фонду Європейського центру досліджень алергії (ECARF), генеральний секретар Всесвітньої європейської мережі з алергії та астми (GA²LEN), президент Німецької академії алергології та медицини довкілья (DAAU), доктор медицини, професор Торстен Зубербір.

Ключові слова: алергічний риніт, хронічна кропив'янка, антигістамінні препарати II покоління, біластин, якість життя, ARIA, GA²LEN, мінімальне персистуюче запалення, дослідження BUCUM.

Насамперед нагадаємо, що кропив'янка – це не ізольоване ураження шкіри, а системне захворювання, яке характеризується значною варіативністю симптомів, на тяжкість яких впливає коморбідна патологія (Darlenski R. et al., 2014). Спектр і частота захворювань, асоційованих із ХК, відображені на рисунку 1 (Rosman et al., 2015).

Отже, АР і ХК дуже часто крокують пліч-о-пліч. Це пов'язано передусім зі спільними патогенетичними механізмами, зокрема залученням у процес опаситних клітин. Вплив алергену на опаситну клітину при АР супроводжується виділенням гістаміну, який також відіграє ключову роль у патогенезі ХК. Крім гістаміну виділяються й інші прозапальні медіатори, що підтримують стійке запалення, результатом якого є пошкодження тканин (Pearlman, 1999; Bascom et al., 1988; Quirraishi et al. 2004; Minshall et al., 1998).

Порушення носового дихання при АР і свербіж при ХК украй негативно впливають на якість життя пацієнтів, адже згадані симптоми порушують щоденну активність, знижують здатність до навчання і працездатність, призводять до проблем зі сном. Так, результати епідеміологічних досліджень показують, що в працівників із неконтрольованими симптомами тяжкого АР на 30% знижується продуктивність праці. Доступні дані також підтверджують, що порушення

дихання уві сні асоційоване з розвитком тяжких серцево-судинних патологій: артеріальної гіпертензії, захворювань серця (ішемічної хвороби серця – ІХС, хронічної серцевої недостатності – ХСН) та інфаркту (Stuck et al., 2004; Vuurman et al., 1993).

Спільними для АР і ХК є й підходи до лікування. Неседативні H₁-антигістамінні препарати (АГП) II покоління є першою лінією терапії при обох захворюваннях. За відсутності контролю симптомів ХК наступним кроком є підвищення дози АГП учетверо (Zuberbier et al., 2006; EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2018). Попри те що таких рекомендацій у чинних гайдлайнах немає, багато пацієнтів з АР також підвищують дозу АГП для кращого контролю симптомів.

Рекомендації EAACI/GA²LEN/EDF/WAO і міжнародної програми ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт і його вплив на астму) наголошують на необхідності повного контролю симптомів і проведення базисної терапії АГП навіть тоді, коли симптоми менш виражені або навіть відсутні. Причиною знову ж таки є механізми, які лежать в основі захворювання, зокрема феномен хронічного мінімального персистуючого запалення (МПЗ), зумовленого впливом алергенів (Canonica G.W., 2009).

Встановлено, що повторний вплив низьких доз алергену не спричинює появу симптомів алергії, але формує стан підвищеної чутливості до подальшого впливу алергенів і субклінічне запалення (рис. 2).

Крім того, особливістю H₁-гістамінорецепторів є те, що гістамін сам по собі чинить на них позитивний і негативний регуляторний вплив (up/down регуляція). Саме тому в пацієнтів із полінозом симптоми під кінець сезону цвітіння посилюються, незважаючи на те що кількість алергену пилку в повітрі зменшується. Це пояснюється тим, що під впливом гістаміну підвищується експресія H₁-рецепторів (Dinh et al., 2013).

Відповідно, для запобігання розвитку ускладнень як при АР, так і при ХК пацієнти мають приймати АГП постійно, а не тільки в разі загострення симптомів. Лише так можна контролювати такі ланки патогенезу, як МПЗ і підвищення експресії H₁-рецепторів гістаміну.

Із цією інформацією обов'язково варто ознайомити тих пацієнтів, які відмовляються від щоденного прийому АГП, мотивуючи це небажанням пити «хімію» щодня. Треба пояснити пацієнтові, що наше тіло складається з хімічних елементів. Гістамін, який виділяється в разі захворювання на АР і ХК і підтримує постійне запалення, це теж хімічна речовина. А використання АГП, навпаки, націлене на досягнення балансу внутрішнього середовища і мінімізації негативного впливу гістаміну на організм.

Щодо вибору АГП, безперечно, необхідно віддавати перевагу препаратам II покоління, адже вони безпечніші. Потенційними побічними реакціями на АГП I покоління є (Simons F.F. et al., 2011):

- зниження уваги, пам'яті, здатності до навчання і психомоторної продуктивності;
- сухість у роті;
- затримка сечі;
- синусова тахікардія;
- підвищення апетиту і ваги;
- запаморочення і «туман у голові»;
- постуральна гіпотензія;
- подовження інтервалу QT;
- шлуночкової аритмії.

Дехто з німецьких лікарів, передусім педіатри, доволі часто призначають АГП I покоління. Пацієнти, які приймають ці засоби, стверджують, що адаптувалися і вже не відчувають «туману в голові» і сонливості. Насправді ж те, що пацієнт не відчуває впливу

на центральну нервову систему, не означає, що його немає. Це можна порівняти із ситуацією, коли людина звикла випивати пляшку пива щодня. Із часом відчуття оп'яніння зникає, але алкоголь у крові все одно можна виявити.

Однею з ключових причин, через які варто відмовитися від широкого використання АГП I покоління, є здатність цих засобів проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і чинити шкідливий вплив на сон. На рисунку 3 можна побачити, що АГП I покоління порушують REM-фазу сну, необхідну для повноцінного відпочинку і запам'ятовування нової інформації.

Наведені дані підтверджуються результатами епідеміологічних досліджень, проведених в Англії. Було встановлено, що в дітей з АР, які отримують АГП I покоління, на 70% нижча успішність у навчанні, що пов'язано з порушенням процесів запам'ятовування нової інформації.

АГП вперше почали використовувати в клінічній практиці ще в 1937 році. Перші з них характеризувалися вираженою седативною і холінергічною активністю. Минувло понад 70 років, і вимоги до АГП змінилися. **Сьогодні варто обирати антигістамінні засоби, які відповідають таким критеріям:**

- здатність потужно й селективно блокувати H₁-рецептори гістаміну;
- швидкий початок і значна тривалість дії;
- забезпечення ефективного контролю симптомів;
- відсутність впливу на цитохром P450;
- відсутність седативної дії, впливу на когнітивні і психомоторні функції;
- відсутність холінергічної активності;
- серцево-судинна безпека;
- відсутність потенціалу для розвитку тахіфілаксії;
- безпека використання в період вагітності й лактації.

Засобом, який максимально відповідає заданим критеріям, є сучасний неседативний АГП II покоління біластин. Його основні переваги:

- висока афінність до H₁-рецепторів гістаміну (Corcostegui R. et al., 2005; Shamizadeh S. et al, 2014);
- сонливість при його застосуванні навіть нижча, ніж у групі плацебо, що пояснюється покращенням сну завдяки контролю симптомів;
- відсутність здатності проникати крізь ГЕБ і зв'язуватися з H₁-рецепторами мозку

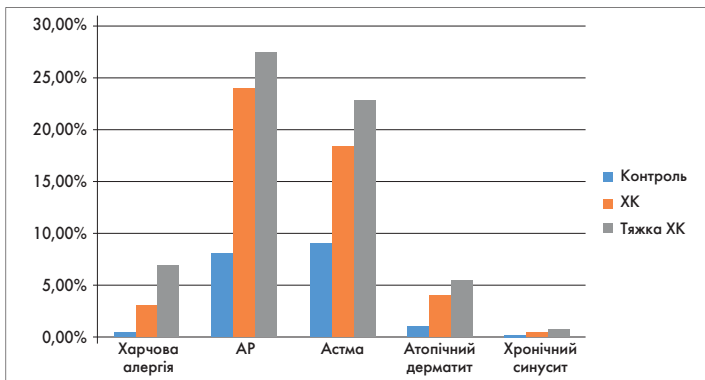


Рис. 1. Коморбідна патологія, асоційована з ХК (Rosman et al., 2015)

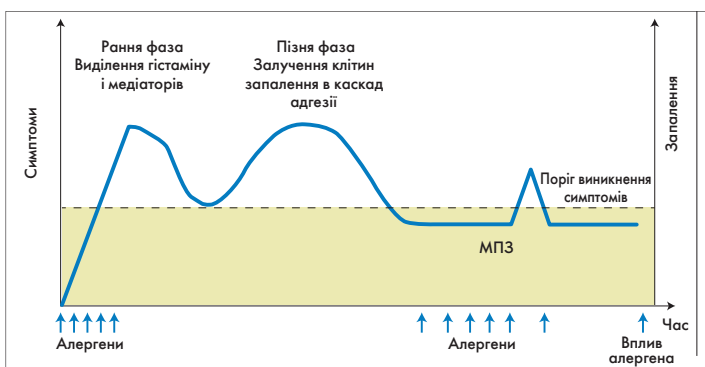


Рис. 2. Хронічне МПЗ (Canonica G.W., 2009).

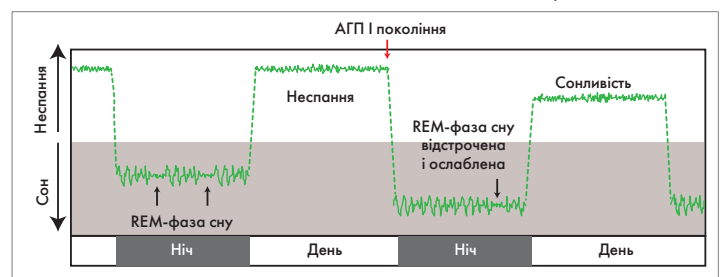


Рис. 3. Вплив АГП I покоління на фази сну (Maurer M. et al., 2010)

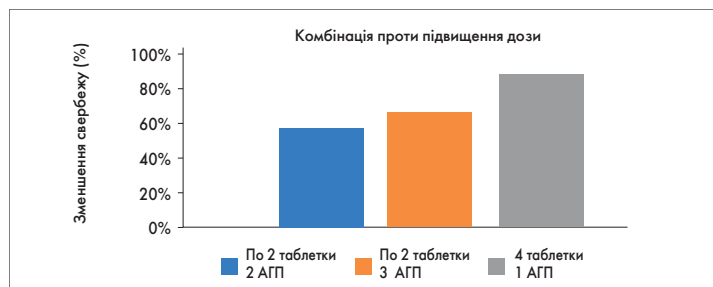


Рис. 4. Порівняльна ефективність контролю симптомів свербіжув за допомогою комбінації кількох АГП проти підвищеної дози одного АГП (Schulz S. et al., 2009)

за результатами позитронно-емісійної томографії (Jauregui I. et al., 2016; Farre M. et al., 2014);

- відсутність впливу на здатність керувати транспортом, навіть у разі використання доз удвічі вищих за терапевтичні (Cohen S. et al., 2011).

Необхідно наголосити, що біластин повністю відповідає стандартам безпеки Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США – FDA. Серцево-судинна безпека препарату була підтверджена в дослідженні фази I, де прийом однієї (в 11 разів вищої за максимальну рекомендовану дозу для людей – MHRD) та багатьох доз (у 10 разів вищих за MHRD) біластину не супроводжувався змінами на ЕКГ, а також випробуваннями довгострокової безпеки в дослідженнях фази II і III і впливу біластину на інтервал QT.

Сумісне застосування біластину з еритромицином і кетоконазолом також не супроводжувалося небажаними реакціями з боку серцево-судинної системи. Оскільки біластин не впливає на активність цитохрому P450, донині немає жодного описання його взаємодії з іншими лікарськими засобами (Morog N. et al., 2007).

Вибір оптимального АГП – далеко не останній етап лікування. Пацієнт має приймати засіб у дозі дещо вищій за ту, що

повністю контролює симптоми. Саме тому в останній версії рекомендації із лікування кропив'янки підвищення дози АГП учетверо є наступним кроком за недостатньої ефективності стандартних доз. При цьому рекомендується підвищувати дозу гістаміноблокатора, а не додавати ще один засіб цієї групи. На рисунку 4 відображені результати дослідження S. Schulz та співавт., в якому доведено, що підвищення дози одного АГП ефективніше, ніж застосування комбінованої терапії у вигляді кількох АГП.

Безпека й ефективність використання високих доз біластину підтверджена результатами дослідження BUCUM (Bilastine Updosing – Characterization of Underlying Mechanisms), до якого були залучені пацієнти з холодовою контактною кропив'янкою (Krause K. et al., 2013). Первинною кінцевою точкою стала порівняльна ефективність біластину в стандартній (20 мг) і високих (40 і 80 мг) дозах. Вторинними кінцевими точками були:

- вплив біластину на вираженість запалення і/чи вивільнення медіаторів з опасистих клітин;
- вплив на вивільнення гістаміну, цитокінів, інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-8;
- вплив на оцінку за шкалою свербіжув;
- безпека і переносимість.

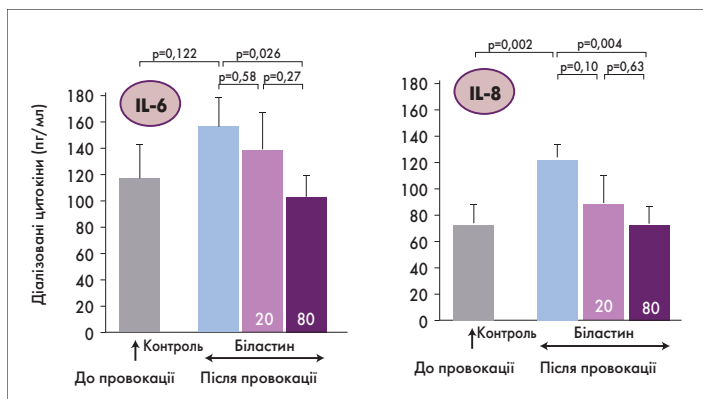


Рис. 5. Вплив різних доз біластину на ступінь вивільнення гістаміну, ІЛ-6 та ІЛ-8 опасистими клітинами при холодовій кропив'янці (Krause K. et al., 2013)

Результати виявилися очікуваними: підвищення дози біластину супроводжувалося покращенням контролю симптомів.

Так, при використанні стандартної терапевтичної дози симптоми повністю контролювалися в 35% пацієнтів, а частково – у 40%. При застосуванні ж дози 80 мг ці показники дорівнювали 60 і 35% відповідно.

Крім цього результату BUCUM показали, що застосування біластину асоціювалося з дозозалежним зниженням вивільнення гістаміну, ІЛ-6 та ІЛ-8 опасистими клітинами (рис. 5).

Отримані результати узгоджуються з даними, отриманими Weller та співавт., які оцінювали вплив біластину на вираженість свербіжув і кількість елементів висипки на тлі хронічної ідіопатичної кропив'янки (Weller et al., 2018). Був встановлений прямий зв'язок між вираженістю симптомів і застосованою дозою біластину.

На завершення хотілося б ще раз наголосити на важливості постійного прийому

біластину, а не застосування його на вимогу. Лише безперервний прийом достатньої дози біластину дасть можливість усунути МПЗ, яке лежить в основі патогенезу АР і ХР, покращити якість життя пацієнтів і запобігти розвитку ускладнень.

Отже, і АР, і ХК – це гістамін-залежні захворювання. А значить, АГП є патогенетично зумовленою основою лікування цих станів. І перевагу необхідно завжди віддавати тим засобам, які не здатні долати ГЕБ і не мають седативних властивостей (біластин). Антигістамінну терапію треба розпочинати якомога раніше, у дозі трохи вищій за ту, що забезпечує контроль симптомів, і лікуватися пацієнт має постійно. Саме такий підхід до лікування допоможе вилунити на МПЗ і знизити експозицію Н₁-гістамінорецепторів. У результаті контролюватимуться симптоми у хворих, покращиться якість їхнього життя, а також вдасться уникнути довгострокових серцево-судинних ускладнень унаслідок порушень сну.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Анкета читача



Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішіть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
 Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Прізвище, ім'я, по батькові:

Спеціальність, місце роботи:

Індекс:

місто:

село:

район:

вулиця:

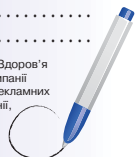
корпус:

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», 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, необхідне в часі зберігання даних.

Підпис: _____



НАЙЗ[®]

НІМЕСУЛІД 100 МГ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ І ДІЇ НА ЗАПАЛЕННЯ¹



КУРС НА ЗНЕБОЛЕННЯ



**ДОВЕДЕНО
ПОЛЕГШУЄ
больовий синдром
у пацієнтів^{2,3}**



**ДОСТОВІРНО
ЗМЕНШУЄ
компоненти
запалення²**



**ДОЗВОЛЕНИЙ
для використання
курсом до
15 днів¹**

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Найз. Склад: 1 таблетка містить німесулід 100 мг. Фармакологічна група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати. Код АТХ M01A X17. Фармакологічні властивості. Німесулід — нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонамідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Протипоказання. Відома підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції, які мали місце у минулому (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсалicyлової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід, які мали місце у минулому. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Алкоголізм та наркотична залежність. Підозра на гостру хірургічну патологію. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Хворі з підвищеною температурою тіла та/або гриппоподібними симптомами. Діти віком до 12 років. ІІ тримістр вагітності та період годування груддю. Спосіб застосування та дози. Максимальна тривалість курсу лікування — 15 днів. Дорослі. По 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу — вранці та ввечері. Побічні реакції. З боку системи: крові; імунної системи; нервової системи; психіки; органів зору; органів слуху та вестибулярного апарату; серцево-судинної системи; дихальної системи; травного тракту; гепатобіліарної системи; шкіри; сечовидільної системи; зміни з боку лабораторних показників; метаболічні порушення. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді» С Лаборація» Столицьке шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. NS-23/03/21-Rx1-7.1.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Найз

2. Маслова Е.С., Злобіна Т.І., Калюгін А.Н., Носкова Л.М., Тулицька Г.В. Найз — селективний нестероїдний протизапальний препарат у ліченні остеоартрозу. Научно-практическая ревматология, № 1, 2002, С.57-59.

Під компонентами запалення мають на увазі синовіт, периаартрит, ШОЕ, та СРБ, при гонартрозі. Дослідження мало обмеження.

3. Біль Б.Н., Назаренко А.Н., Кушнір А.С. Найз (німесулід)-оптимальний вибір нестероїдного протизапального препарату в практиці отоларинголога. Оториноларингологія. Пульмонологія. Алергологія. 2019, № 689.

МИСТЕЦТВО
УПРАВЛІННЯ БОЛЕМ



Гострий середній отит: сучасний стан проблеми та можливості менеджменту болю

Гострий середній отит (ГСО) – це гостре запалення слизової оболонки всіх порожнин середнього вуха, але передусім барабанної [1]. Причиною ГСО може бути вірусна, вірусно-бактеріальна або бактеріальна інфекція. Найчастіше ГСО виникає на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. Остання має значення на початку захворювання, потім основну роль переважно відіграє бактеріальна мікрофлора.

Ключові слова: гострий середній отит, знеболення, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, *Streptococcus pneumoniae*, пневмококова вакцина.

Провідними бактеріальними збудниками ГСО у дорослих і дітей є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. ГСО, збудником якого є *Streptococcus pneumoniae*, характеризується набагато тяжчим перебігом і більшою кількістю гнійних ускладнень.

Рідко захворювання спричинюють інші бактерії, зокрема *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаероби (у 13-14% випадків). У новонароджених і немовлят до 6-місячного віку певну роль можуть відігравати *Chlamydia trachomatis* і *Mycoplasma pneumoniae* (до 17%) [1].

Епідеміологія

ГСО може виникнути в будь-якому віці, хоча пік захворюваності припадає на дитячий. Приблизно 80% дітей переживають хоча б один епізод ГСО протягом життя. У дорослому віці ГСО трапляється особливо серед осіб із рецидивними СО у дитинстві, розцілюваними піднебіння й імунodefіцитними станами [2].

Діагностика

Діагноз ГСО встановлюють на основі типових скарг, симптомів, даних фізикального огляду і додаткових досліджень.

Основними діагностичними критеріями ГСО є [1]:

- гострий початок (до 3 тиж);
- наявність випуту в середньому вусі (≥1 отоскопічний симптом: видимий вміст/рідина, зміни світлового рефлексу, тьмяність барабанної перетинки (БП), випинання БП);
- запалення БП (принаймні середньої тяжкості або тяжке);
- ≥1 специфічний симптом (оталгія, зниження слуху, гіперемія, перфорація БП);
- ≥1 неспецифічний симптом (гарячка, дратівливість, зниження апетиту, сонливість, блювання, пронос).

За ступенем тяжкості ГСО поділяють на:

- тяжкий – прояви інтоксикації, виражена, стійка оталгія тривалістю більш

як 48 год, температура $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж останніх 48 год;

- нетяжкий – відсутні прояви інтоксикації, тривалість оталгії становить менш ніж 48 год, температура до $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж останніх 48 годин.

Лікування ГСО

Стосовно антибіотикотерапії (АБТ) ГСО, треба зауважити, що сьогодні вона не вважається обов'язковою. Висока частота самоодужання при ГСО дає можливість застосовувати тактику уважного спостереження, яка полягає в призначенні симптоматичного лікування і ретельному контролі стану пацієнта протягом 1-2 діб. У разі покращення стану продовжують симптоматичне лікування, за відсутності ефекту або погіршення стану призначають АБТ. Алгоритм ведення дорослих і дітей із ГСО без перфорації відображений на рисунку.

Патогенетичне і симптоматичне лікування

Біль, який супроводжує ГСО, виснажує та значуще погіршує якість життя пацієнтів будь-якого віку. АБТ не забезпечує полегшення симптомів у перші 24 год після прийому на відміну від знеболювальних засобів. Саме тому в симптоматичному і патогенетичному лікуванні ГСО основний акцент роблять на знеболення і системному і місцевому. Системні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і анальгетики необхідно застосовувати незалежно від того, чи був призначений антибіотик.

Вибір оптимального препарату для системного знеболення насамперед залежить від віку пацієнта. Дітям варто призначати добре вивчені і безпечні для цієї вікової групи парацетамол або ібупрофен. Дорослим пацієнтам можна призначати сильніші НПЗП, однак під час вибору останніх теж необхідно враховувати співвідношення «користь/ризик». У цьому плані добре зарекомендував себе селективний НПЗП німесулід, який активно використовується в медичній практиці ще з 1985 року [3].

Основною перевагою німесуліду проти традиційних НПЗП є значно менший (принаймні вдвічі) ризик розвитку серйозних побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4].

За даними популяційного дослідження, проведеного в Північній Італії (аналіз 10 608 повідомлень про побічні реакції, спричинені прийомом НПЗП, зареєстровані з 1988 по 2000 рік), встановлено, що німесулід був причиною небажаних реакцій із боку ШКТ в 10,4% випадків, тоді як диклофенак – у 21,2%, кетопрофен – у 21,7%, а піроксикам – у 18,6% [5].

Е. Bradbury проаналізував кількість повідомлень про небажані ефекти з боку ШКТ на тлі прийому німесуліду і диклофенаку в клінічній практиці Ірландії. Аналіз охоплював групи з 3807 і 3553 хворих, які приймали відповідні препарати. Виявилося, що німесулід спричинював подібні ускладнення в півтора рази рідше – 8,0% і 12,1% відповідно ($p < 0,05$) [6].

Схожі дані були отримані в когортному дослідженні з оцінки безпеки німесуліду у дозі 200 мг/добу, який протягом 1-3 міс приймали більш як 600 хворих. Сумарна частота ускладнень із боку ШКТ становила лише 9%, причому не було виявлено жодного випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі або перфорації виразки [7].

У 2003 р. було проведено рандомізоване клінічне дослідження безпеки німесуліду у хворих, яким препарат призначали безпосередньо після загоєння НПЗП-індукованих виразок і множинних ерозій слизової оболонки шлунка і/або дванадцятипалої кишки. Було показано, що в пацієнтів, які приймали німесулід у дозі 200 мг/добу, протягом 2 міс спостереження кількість рецидивів становила лише 5,6%, тоді як у контрольній групі, учасники якої отримували диклофенак 100 мг у вигляді свічок, – 33,3% [8].

Певні публікації описують випадки гепатотоксичності, пов'язані зі застосуванням німесуліду. Насправді ці дані є доволі суперечливими і неоднозначними. Якщо проаналізувати наявні літературні дані з позицій доказової медицини, не вдається підтвердити гіпотезу про більшу, ніж у інших НПЗП, гепатотоксичність німесуліду [9]. Зокрема, це доводить одне з найбільших епідеміологічних досліджень гепатотоксичних реакцій, що виникають на тлі прийому зазначеного препарату. У цій роботі оцінювали частоту таких ускладнень у 397 537 хворих (за період із 1997 по 2001 рік), які отримували НПЗП. Сумарна частота гепатопатій у цих пацієнтів становила 29,8 на 100 тис пацієнто-років. Відносний ризик розвитку патології печінки становив 1,4 проти пацієнтів, які не приймали НПЗП упродовж більш як 12 місяців. Аналіз частоти випадків гепатотоксичних реакцій через застосування певних НПЗП показав, що на тлі прийому німесуліду вона становила 35,3 на 100 тис людино-років, що було нижче за частоту таких випадків у разі прийому диклофенаку, кеторолаку та ібупрофену – 39,2, 66,8 і 44,6 на 100 тис пацієнто-років відповідно [10].

За даними проспективних досліджень ефективності і переносимості цього препарату, зміни лабораторних біохімічних показників, що свідчать про патологію печінки, спостерігають не частіше, ніж при використанні інших НПЗП. Так, при застосуванні німесуліду коротким (≤ 30 днів) курсом підвищення рівнів АЛТ і АСТ у ≥ 2 рази зазначало лише в 0,4% хворих. За умови тривалого прийому препарату (до року) частота таких змін не перевищує 1,5% [11].

Важливою перевагою німесуліду як препарату для усунення гострого болю є швидке досягнення пікової концентрації в крові завдяки хорошому всмоктуванню з ШКТ [9]. Через 30 хв після прийому досягається 55-80% його максимальної концентрації, одночасно з цим звичай розвивається знеболювальний ефект, хоча в низці робіт описано і швидший початок дії – уже протягом 15-20 хв після прийому [12, 13].

Таким чином, застосування німесуліду коротким курсом при ГСО у дорослих дає можливість ефективно зменшити біль із мінімальним ризиком розвитку побічних реакцій із боку ШКТ і печінки.

Важливо наголосити, що швидкість розвитку анальгетичного ефекту залежить не лише від діючої речовини лікарського засобу, але й від ефективності її вивільнення з таблетки. Дезінтегрант – це допоміжна речовина, яка сприяє швидшому розпаду лікарської форми і вивільненню активної речовини.

Антибіотикотерапія ГСО

Якщо тактика уважного спостереження на тлі патогенетичного лікування виявилася безуспішною впродовж 48-72 год, доцільно призначити антибіотик. Препаратами першої лінії є амоксицилін/клавуланат, або (при алергії на пенициліни) цефтріаксон, або кліндаміцин із цефалоспорином III покоління або без них.

Профілактика

Сьогодні в Україні доступна антипневмококова вакцина, яку використовують для специфічної профілактики інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae* – одного з основних збудників ГСО. Також пацієнтам рекомендують щеплюватися від грипу, що захищає від його ускладнень, до яких належить і ГСО.

Висновки

ГСО – гостра патологія середнього вуха, хоча б один епізод якої протягом життя виникає у 80% населення. Захворювання може розвиватися в будь-якому віці.

Висока частота самоодужання дає змогу застосовувати тактику уважного спостереження, яка полягає в призначенні симптоматичного лікування і ретельному спостереженні за станом пацієнта протягом 1-2 діб.

Основною патогенетичного лікування ГСО є адекватне знеболення і протизапальна терапія. У дорослій категорії пацієнтів це можуть бути НПЗП з добре вивченим профілем безпеки, наприклад німесулід.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирляч

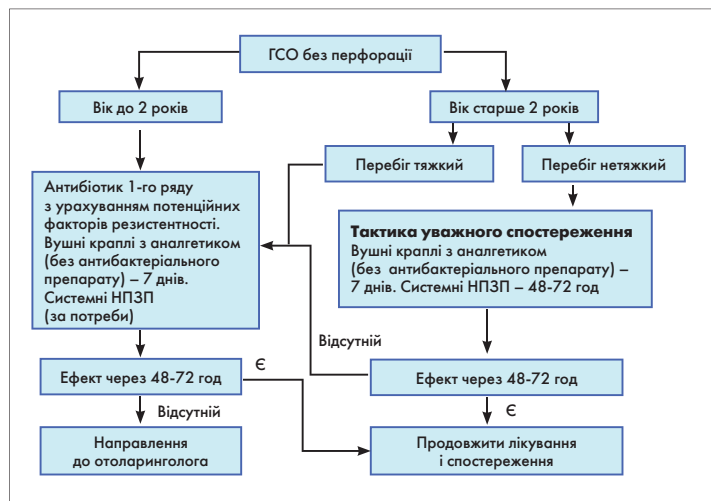


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів (дорослих і дітей) із ГСО без перфорації [1]



Wytke J. Fokkens¹, Valerij J. Lund², Claire Hopkins³, et al. ¹Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, м. Амстердам, Нідерланди, ²Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, ³Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, м. Лондон, Велика Британія

Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу і поліпів носа, перегляд 2020 р.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), 2020

Класифікація, визначення та термінологія

Риносинусит (РС) є поширеним захворюванням у більшості країн світу, що обертається значним суспільним тягарем, зумовленим споживанням медичних послуг і зниженням продуктивності праці [4-7]. Річна поширеність гострого РС (ГРС) становить 6-15%. ГРС, як правило, є наслідком вірусного нежитю і зазвичай є самообмежувальним захворюванням, проте були описані серйозні ускладнення, які загрожували життю і навіть призводили до смерті [8]. ГРС – одна з провідних причин призначення антибіотиків, тому правильне лікування є вкрай актуальним з огляду на глобальну проблему антибіотикорезистентності [9]. Хронічний РС (ХРС) – це доволі серйозне захворювання, на яке страждає від 5 до 12% світової популяції.

Клінічне визначення риносинуситу

Клінічне визначення РС в дорослих

РС у дорослих визначають на основі таких ознак:

- запалення носа і приносних пазух, що характеризується ≥ 2 симптомами, одним з яких є утруднення носового дихання / закладеність носа або виділення з носа (назовні, у носоглотку);
- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm зниження або втрата нюху;
- а також ендоскопічні ознаки: поліпи носа і/або слизисто-гнійні виділення переважно із середнього носового ходу і/або набряк/набухання слизової оболонки переважно в середньому носовому ході і/або
- КТ-ознаки: зміни слизової оболонки остіомеатального комплексу і/або приносних пазух.

Клінічне визначення РС в дітей

РС у дітей визначають на основі таких ознак:

- запалення носа і приносних пазух, що характеризується ≥ 2 симптомами, одним з яких є утруднення носового дихання / закладеність носа або виділення з носа (назовні, у носоглотку);
- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm кашель;
- а також ендоскопічні ознаки: поліпи носа і/або слизисто-гнійні виділення переважно із середнього носового ходу і/або набряк/набухання слизової оболонки переважно в середньому носовому ході і/або
- КТ-ознаки: зміни слизової оболонки остіомеатального комплексу і/або приносних пазух.

Визначення ГРС у дорослих

ГРС визначається як раптова поява ≥ 2 симптомів, одним з яких є закладеність носа / утруднене носове дихання або виділення з носа (назовні, у носоглотку);

- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm зниження або втрата нюху;
- симптоми зберігаються < 12 тиж.

Можуть спостерігатися безсимптомні проміжки, якщо захворювання має рецидивний характер. Діагноз підтверджують під час збору анамнезу або телефонного опитування.

Визначення ГРС у дітей

ГРС у дітей визначається як раптова поява ≥ 2 симптомів:

- закладеність носа / утруднене носове дихання;
- або безбарвні/світлі виділення з носа;
- або кашель (у денний або нічний час);
- симптоми зберігаються < 12 тиж.

Можуть спостерігатися безсимптомні проміжки, якщо захворювання має рецидивний характер. Діагноз підтверджують під час збору анамнезу або телефонного опитування (батьків), під час якого необхідно спитати про наявність симптомів алергії (таких як чхання, водянисті виділення з носа, свербіж і слезотеча).

Рецидивний ГРС (РГРС)

ГРС може розвиватись один або кілька разів за певний період часу. Це зазвичай виражається кількістю епізодів на рік, але з повним зникненням симптомів між епізодами. РГРС визначається як ≥ 4 епізоди на рік з інтервалами без симптомів [42, 78].

Визначення ХРС в дорослих

ХРС (з поліпами / без поліпів) у дорослих визначають за наявністю ≥ 2 симптомів, одним з яких є закладеність носа / утруднене носове дихання або виділення з носа (назовні/у носоглотку);

- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm зниження або втрата нюху;
- симптоми зберігаються ≥ 12 тиж.

Діагноз підтверджують під час збору анамнезу або телефонного опитування, під час якого необхідно спитати про наявність симптомів алергії (таких як чхання, водянисті виділення з носа, свербіж і слезотеча).

Визначення ХРС у дітей

ХРС (з поліпами або без) у дітей визначають за наявністю ≥ 2 симптомів, одним з яких є закладеність/набряк носа або виділення з носа (передне/заднє назальне затікання);

- \pm біль/тиск у ділянці обличчя;
- \pm кашель упродовж ≥ 12 тиж.

Діагноз підтверджують у телефонній розмові або під час збору анамнезу.

Визначення РС, що важко лікується

Визначається у пацієнтів із постійними симптомами РС, незважаючи на належне лікування (рекомендовані лікарські засоби і хірургічне втручання). Хоча більшість пацієнтів із ХРС можуть досягти контролю

захворювання, у деяких це не вдається навіть за максимального обсягу медикаментозної терапії і хірургічного втручання.

Пацієнтів, в яких не вдалося досягти прийнятної рівня контролю, незважаючи на адекватне хірургічне втручання, застосування інтраназальних кортикостероїдів (КС) і проведення до двох коротких курсів антибіотиків або системних КС (СК) у минулому році можна вважати хворими на РС, що важко лікується.

Термін ГРС охоплює вірусний ГРС (застиду) і поствірусний ГРС. У EPOS-2007 термін «невірусні ГРС» був обраний, щоб підкреслити небактеріальну природу більшості випадків ГРС. Проте цей термін, мабуть, призвів до плутанини, і тому в EPOS-2012 для означення того самого явища вирішили обрати термін «поствірусний ГРС». Незначний відсоток пацієнтів із поствірусним ГРС матимуть гострий бактеріальний РС (ГБРС).

ХРС традиційно класифікують як хронічний поліпозний РС (ХПРС) і хронічний неполіпозний РС (ХнПРС).

ХПРС охоплює ХРС, описаний вище, а також двобічні візуалізовані за допомогою ендоскопічного обстеження поліпи в середньому носовому ході; ХнПРС являє собою ХРС, описаний вище, без видимих поліпів у середньому носовому ході, за необхідності після застосування деконгестантів. Це визначення допускає, що ХРС охоплює спектр захворювань, до якого належать поліпозні зміни в пазухах і/або середньому носовому ході, але виключає ті, при яких поліпозна хвороба вражає порожнину носа, щоб уникнути плутанини.

Більше того, стає зрозуміло, що ХРС є складним захворюванням, що має декілька варіантів перебігу з різними патофізіологічними механізмами [10, 11]. Фенотипи не відображають повністю всі основні клітинні і молекулярні патофізіологічні механізми ХРС, які стають все актуальнішими через асоціацію із супутніми захворюваннями, такими як астма, і чутливість до різних методів лікування, у тому числі СКС, хірургічного втручання і призначення імунобіологічних препаратів [12-15]. Точне визначення ендотипів може допомогти індивідуалізувати терапію, спрямувавши її проти патофізіологічних процесів ендотипу пацієнта, що дасть змогу підвищити ефективність лікування і покращити його результати для пацієнта.

Класифікація ХРС

Керівна група EPOS-2020 вирішила розрізнити первинний і вторинний ХРС (рис. 1, 2). Кожен

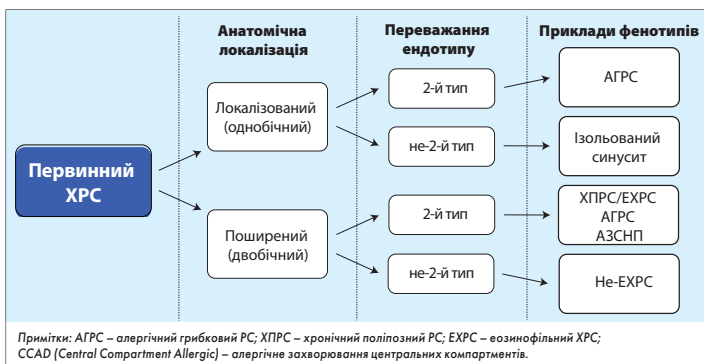


Рис. 1. Класифікація первинного ХРС (адаптовано за Grayson et al. [154])

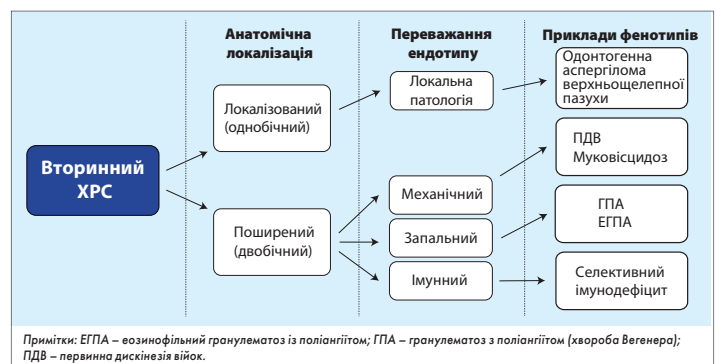


Рис. 2. Класифікація вторинного ХРС (адаптовано за Grayson et al. [154])

Таблиця 1. Оцінка поточного клінічного контролю ХРС (за останній місяць)

Ознака	Перебіг		
	Контрольований (усе з перерахованого)	Частково контрольований (щонайменше 1 ознака)	Неконтрольований (≥3 ознаки)
Закладеність носа ¹	Немає або не турбує ²	Є впродовж більшості днів тижня ³	Є впродовж більшості днів тижня ³
Ринорея / постназальне затікання	Помірні і слизистого характеру ²	Слизисто-гнійні впродовж більшості днів тижня ³	Слизисто-гнійні впродовж більшості днів тижня ³
Лицьовий біль/відчуття тиску в ділянці обличчя ¹	Немає або не турбує ²	Є впродовж більшості днів тижня ³	Є впродовж більшості днів тижня ³
Нюх ¹	Нормальний або незначно порушений ²	Порушений ³	Порушений ³
Порушення сну чи втомлюваність ¹	Немає ²	Є ³	Є ³
Ендоскопія носа (якщо є)	Нормальна чи майже здорова слизова оболонка	Патологічні зміни на слизовій оболонці ⁴	Патологічні зміни на слизовій оболонці ⁴
Резервне лікування (за останні 6 міс)	Не було потрібним	Була необхідність в 1 курсі резервного лікування	Симптоми (вказані вище) зберігаються, незважаючи на резервне лікування

Примітки: ¹ – симптоми ХРС; ² – для досліджень ВАШ 5; ³ – для досліджень ВАШ >5; ⁴ – поліпи носа, слизово-гнійні виділення або запалення слизової.

із них на основі анатомічного поширення може мати локалізовану і дифузну форми. Первинний ХРС поділяють за домінуванням ендотипу на 2-й або не-2-й тип.

Клінічно локалізований первинний ХРС поділяють на два фенотипи – алергічний грибковий РС (АГРС) і ізольований синусит. Основними клінічними фенотипами поширеного ХРС є ЕХРС і не-ЕХРС, їх визначають гістологічно за кількістю еозинофілів, наприклад, кількістю в полі зору під великим збільшенням, група EPOS погодила кількість ≥10 у полі зору (×400).

Вторинний ХРС також поділяють на локалізовану або поширену форму, далі розрізняють чотири категорії залежно від місцевої патології, механічних, запальних і імунологічних чинників. Звідси виникли наведені клінічні фенотипи.

Велоса обговорення можливого застосування загального терміну «еозинофільний грибовий риносинусит», але було вирішено, що термін «алергічний грибовий риносинусит» має бути збережений як основний через широке застосування, визнаючи, що не в усіх випадках була встановлена алергічна реакція на грибки, наприклад виявлення позитивного результату шкірного прик-тесту/або специфічних IgE.

Рівень контролю захворювання

У EPOS-2012 ми наводили поняття контролю [3]. Основна мета будь-якого лікування, особливо при хронічних захворюваннях, полягає в досягненні і підтриманні клінічного контролю, який можна визначити як стан хвороби, при якому в пацієнта відсутні симптоми або вони не впливають на якість життя (ЯЖ). В останнє десятиліття було проведено кілька досліджень, в яких було зроблено спробу підтвердити запропоноване EPOS-2012 визначення контролю [15-17].

На підставі цих оціночних досліджень керівна група EPOS-2020 вважає, що за поточними критеріями контролю EPOS-2012 відсоток пацієнтів із неконтрольованим перебігом захворювання може бути переоцінений. Тому з дослідницькою метою ми рекомендуємо використовувати візуальну аналогову шкалу (ВАШ) для всіх симптомів: «не турбує» може бути замінено на «ВАШ ≤5», а «наявний/дошкульний» – на «ВАШ >5». Крім того, ми маємо бути впевнені, що симптоми пов'язані з ХРС і належать до перерахованих у таблиці.

Наприклад, типовий головний біль у разі міграєні не має братися до уваги під час оцінки контролю ХРС. Результати оціночних досліджень також потребують психометричного підтвердження (щодо внутрішньої узгодженості, реагування і відомих групових

відмінностей; табл. 1). З огляду на важливість поняття контролю захворювання як з клінічної, так і дослідницької точки зору, лишається актуальною потреба в золотому стандарті оцінки контролю ХРС.

Лікування ГРС у дорослих і дітей

Для EPOS-2020 був проведений систематичний огляд з оцінки лікування кожного виду ГРС (вірусний, поствірусний або ГБРС) окремо. Щодо вірусного ГРС було знайдено багато цінних систематичних оглядів. Стосовно поствірусного ГРС і ГБРС був проведений систематичний огляд літератури щодо дітей і дорослих.

Грунтуючись на систематичному огляді, пропонується новий інтегрований підхід до надання медичної допомоги при ГРС (рис. 3). На рисунку підкреслюється, що лікування багатьох пацієнтів із ГРС має бути симптоматичним, якщо необхідно, у поєднанні з топічними КС. Місце антибіотиків у терапії дуже обмежене, їх слід призначати лише в разі важкого перебігу захворювання за наявності таких симптомів і ознак, як висока температура, двофазність захворювання, сильний біль і підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [3].

Лікування ХРС у дорослих

Важливою відмінністю від EPOS-2012 є те, що було вирішено відійти від розмежування між веденням ХПРС і ХнПРС. Упродовж останнього десятиліття з'явилося розуміння існування ендотипів ХРС, які зумовлюють спосіб ведення захворювання; тому було вирішено описувати лікування ХРС на основі ендотипування і фенотипування.

Запропоновано нову клінічну класифікацію, за якою розрізняють локалізоване (часто однібочне) або дифузне (завжди двобічне) захворювання. Обидві ці форми можуть бути розділені на хворобу 2-го типу або не-2-го типу (рис. 1). Основним завданням є пошук достовірних біомаркерів, які дають змогу визначити запалення 2-го типу і прогнозувати відповідь на лікарські засоби. На жаль, недавні масштабні дослідження з моноклональними антитілами, спрямованими на 2-й ендотип, не виявили достовірних біомаркерів для прогнозування відповіді на лікування [103, 104]. Натепер поєднана оцінка фенотипу (наприклад, ХПРС, аспірин-індуковане респіраторне захворювання, АІРЗ), відповіді на лікування (СКС) і, можливо, таких маркерів, як еозинофілія, періостин і IgE в крові або тканинах, дає можливість якнайкраще визначити ендотип і реакцію на лікування. Ця галузь нині швидко розвивається, і ми очікуємо, що знадобляться часті оновлення.

Лікування ХРС: комплексний підхід

Для лікування ХРС було проведено повний систематичний огляд літератури (табл. 2). Багато форм локалізованого ХРС (рис. 1), як 2-го, так і не-2-го типу, не піддаються лікуванню і потребують хірургічного втручання. Із цієї причини радимо направляти пацієнтів з однібочним захворюванням на спеціалізовану (вторинну) медичну допомогу для подальшої діагностики.

Багато досліджень не роблять чіткої диференціації між ХнПРС і ХПРС. У дуже малій кількості досліджень додатково визначають фенотип або ендотип ХРС. Дослідження ХРС показало, що пацієнти з чистим або змішаним 2-м ендотипом, як правило, стійкіші до сучасних методів лікування, демонструючи високу частоту рецидивів у порівнянні з пацієнтами з чистими 1-м і 3-м ендотипами.

Для дифузного двобічного ХРС ІКС і сольові розчини залишаються основою лікування (рис. 4).

Крім того, згідно з алгоритмом комплексного лікування, рекомендовано виявляти вишкірні стани, щоб уникнути факторів, які призводять до загострення, і не рекомендовано використовувати антибіотики. При наданні вторинної медичної допомоги назальна ендоскопія може підтвердити захворювання, виявити вторинний ХРС (наприклад, при васкуліті)

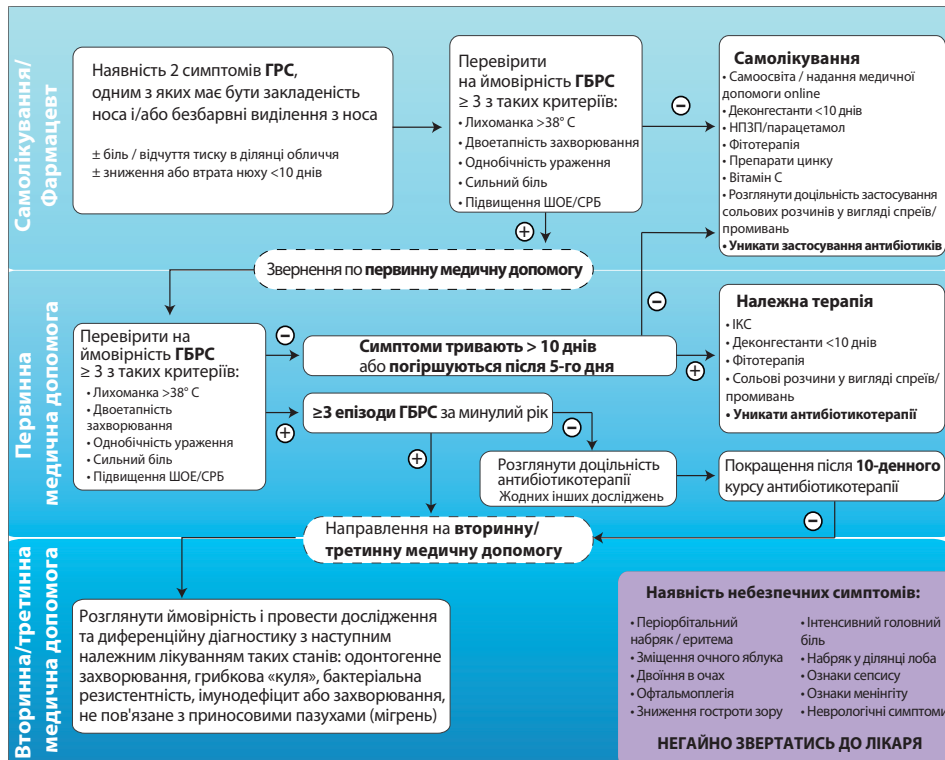


Рис. 3. Інтегрований підхід до лікування ГРС

Продовження на стор. 24.

Wuytske J, Fokkens J, Valerij J, Lund V, Claire Hopkins, et al. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, м. Амстердам, Нідерланди.
 2. Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, 3. Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, м. Лондон, Велика Британія

Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу і поліпів носа, переглян 2020 р.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), 2020

Продовження. Початок стор. 22.

Таблиця 2. Засноване на доказах лікування та рекомендації для дорослих із ХРС

Терапія	Рівень доказів	Рекомендація GRADE
Короткий курс антибіотиків при ХРС	1b (-)	Є лише 2 великих плацебо-контрольованих дослідження, в одному вивчали ХРС, у другому – ЗХРС. Обидва продемонстрували відсутність впливу на симптоматику, за винятком значного зниження показників постназального затікання на 2-му тижні в дослідженні ХРС. У 7 дослідженнях оцінювали два режими антибіотикотерапії, лише одне дослідження було плацебо-контрольованим. Одне із 7 досліджень за участю пацієнтів із ХРС виявило істотний вплив на SNOT через 2 і 4 тиж, і також 1 дослідження – значне поліпшення симптомів інфекції на 3–5-й день у разі застосування одного антибіотика в порівнянні з іншим у змішаній групі пацієнтів із ХРС і ЗХРС. В інших 5 дослідженнях не було виявлено відмінностей клінічної симптоматики. Лише в 2 із 7 досліджень, обидва з яких були негативними, оцінювали ефект через місяць. Через вкрай низьку якість доказів керівна група EPOS-2020 не впевнена, чи впливає використання коротких курсів антибіотиків на результати лікування дорослих із ХРС у порівнянні з плацебо. Крім того, через дуже низьку якість доказів незрозуміло, чи впливає призначення коротких курсів антибіотиків на результати лікування дорослих із ЗХРС у порівнянні з плацебо. Часто повідомляється про побічні явища з боку травного тракту (діарея та анорексія)
Короткий курс антибіотиків при ЗХРС	1b (-)	Через дуже низьку якість доказів керівна група EPOS-2020 не впевнена, чи впливає використання короткого курсу антибіотиків на результати лікування дорослих із ЗХРС у порівнянні з плацебо. Часто повідомляється про побічні явища з боку травного тракту (діарея та анорексія)
Тривалий курс антибіотиків при ХРС	1a (-)	Через низьку якість доказів керівна група EPOS-2020 не впевнена, чи впливає застосування тривалих курсів антибіотиків на результати лікування дорослих із ХРС, особливо з огляду на можливе підвищення ризику серцево-судинних подій для деяких макролідів. Необхідні додаткові дослідження з більшою кількістю досліджуваних
Місцеві антибіотики	1b (-)	Видається, що ефективність місцевої антибактеріальної терапії не перевищує плацебо щодо поліпшення симптомів у пацієнтів із ХРС. Проте може забезпечити клінічно незначуще поліпшення симптомів за SNOT-22 і ендоскопічною оцінкою за Ландом – Кеннеді в порівнянні з пероральними антибіотиками. Через дуже низьку якість доказів керівна група EPOS-2020 не впевнена, чи впливає використання місцевої антибіотикотерапії на результати лікування дорослих із ХРС у порівнянні з плацебо
ІКС	1a	Наявні докази високої якості, що тривале застосування ІКС є ефективним і безпечним для лікування пацієнтів із ХРС. Вони впливають на назальні симптоми і поліпшують ЯЖ, хоча вплив на SNOT-22 менший, ніж мінімальна клінічно значуща різниця. Вплив на симптоматику більший при ХПРС (стандартизована середня різниця, ССР -0,93, 95% ДІ від -1,43 до -0,44) у порівнянні з ХнПРС (ССР -0,30, 95% ДІ -0,46). Метааналіз не виявив відмінностей між різними ІКС. Хоча в метааналізі вищі дози і деякі методи доставки, мабуть, виявляли більший вплив на симптоматику, прямі порівняння здебільшого відсутні. При ХПРС ІКС зменшують розмір поліпів носа. При призначенні після ЕХПП ІКС запобігають рецидивуванню поліпів. ІКС добре переносяться. Більшість зареєстрованих побічних ефектів легкого або середнього ступеня тяжкості. ІКС не впливають на внутрішньоочний тиск і не призводять до помутніння кришталика. Керівна група EPOS-2020 рекомендує використовувати ІКС у пацієнтів з ХРС. На підставі доказів низької або дуже низької якості для вищих доз або інших методів доставки і нестачі прямих порівнянь керівний комітет не може рекомендувати вищі дози або певні методи доставки
КС-вивільнюючі імпланти	1a	Встановлення КС-вивільнюючих імплантів у решістчастій пасусі пацієнтів із рецидивним поліпозом після операції на пазухах виявляє значущий, але малий (0,3 за 3-бальною шкалою) вплив на закладеність носа, але значно зменшує потребу в оперативному втручанні та знижує оцінку поліпів носа. Виходячи із середньої і високої якості доказів, керівна група визнала можливим використання КС-вивільнюючих синусових імплантів у решістчастій пасусі
СКС	1a	Короткий курс СКС з місцевим застосуванням КС або без нього забезпечує значне зниження загальної оцінки симптомів і оцінки поліпів носа. Хоча вплив на оцінку назальних поліпів залишається значним аж до 3 міс після початку лікування, вплив на оцінку симптомів до цього часу не простежується. Керівна група EPOS-2020 вважає, що 1–2 курси СКС на рік можуть бути корисним доповненням до ІКС у пацієнтів із частково контрольованим або неконтрольованим перебігом захворювання. Короткий курс СКС у післяопераційний період, мабуть, не впливає на ЯЖ. СКС можуть мати значні побічні ефекти
Антигістамінні препарати (АГП)	1b	В одному дослідженні повідомляється про вплив АГП у пацієнтів із ХПРС з частково алергічною реакцією. Хоча не було виявлено різниці в загальній оцінці симптомів, кількість днів з оцінкою симптомів ≤1 була більшою в групі лікування. Якість доказів при порівнянні АГП з плацебо була дуже низькою. Недостатньо доказів для прийняття рішення про вплив регулярного застосування АГП на лікування пацієнтів із ХРС
Антилейкотрієнові препарати	1b (-)	З огляду на дуже низьку якість наявних даних керівна група EPOS-2020 не впевнена в доцільності застосування монтелукасту при ХРС і не рекомендує його використання, окрім ситуації, коли пацієнти не переносять ІКС. Крім того, якість доказів при порівнянні монтелукасту з ІКС низька. Грунтуючись на фактичних даних, керівна група не рекомендує додавати монтелукаст до ІКС, але відсутні дослідження, що оцінювали б ефект монтелукасту в пацієнтів, в яких ІКС виявились неефективними
Судинозужувальні засоби	1b	Існує одне невелике дослідження за участю пацієнтів із ХПРС, яке показало значно кращий ефект оксиметазоліну в поєднанні з назальним спреєм мометазону фуорату, ніж назального спрею мометазону фуорату окремо без індукції реактивного набряку. У ранній післяопераційний період не було виявлено певного ефекту ксилометазоліну в порівнянні з сольовим розчином. В огляді було виявлено низький рівень впевненості в тому, що додавання до ІКС назального судинозужувального засобу покращує симптоматику при ХРС. Хоча в дослідженні не було виявлено ризик розвитку реактивного набряку, керівна група EPOS-2020 загалом радить не використовувати при ХРС судинозужувальні засоби для носа. У разі сильної закладеності носа можна розглянути доцільність тимчасового додавання до ІКС назального судинозужувального засобу
Зрошення носа сольовим розчином	1a	Існує велика кількість досліджень, які оцінюють ефективність зрошення носа. Однак якість досліджень не завжди дуже висока, що ускладнює надання сильних рекомендацій. Проте дані свідчать, що зрошення носа фізіологічним сольовим розчином або лактатом Рінгера є ефективним у пацієнтів із ХРС. Недостатньо даних, аби підтвердити, що застосування розчину великого об'єму ефективніше, ніж спрей для носа. Додавання ксиліту, гіалуронату натрію та ксилюлюкану до сольового розчину для зрошення носа може мати позитивний ефект. Додавання дитячого шампуню, меду або декспантенолу, а також вищі температура і концентрація солі не приносять додаткової користі. Керівна група рекомендує здійснювати іригації носа фізіологічним сольовим розчином або лактатом Рінгера з додаванням або без додавання ксиліту, гіалуронату натрію і/або ксилюлюкану, а також радить не використовувати дитячий шампунь і гіпертонічні сольові розчини через побічні ефекти
Пероральне застосування аспірину після десенсибілізації (ЗАПД) перорально при АІР3	1a	Показано, що пероральне ЗАПД значно ефективніше і клінічно значуще в порівнянні з плацебо поліпшує ЯЖ (за SNOT) і загальну оцінку носових симптомів у пацієнтів з АІР3. Проте покращення SNOT завдяки пероральному ЗАПД в порівнянні з плацебо не досягло клінічно значимої різниці середньої величини. ЗАПД зменшувало вираженість симптомів через 6 міс у порівнянні з плацебо. Проте ЗАПД пов'язане з значними побічними ефектами, і ризик не дотримуватись щоденного прийому ліків створює навантаження для пацієнта і особи, яка здійснює догляд. Грунтуючись на цих даних, керівна група EPOS-2020 передбачає, що ЗАПД може призначатись пацієнтам з АІР3 з ХПРС, коли є впевненість в дотриманні призначень пацієнтом
ЗАПД у вигляді назального лізину-аспірину при АІР3	1b (-)	ЗАПД у вигляді лізину-аспірину, а також інгібітори тромбоцитів (такі як прасугрель) не продемонстрували ефективності в пацієнтів із ХПРС з АІР3 і не рекомендуються
Дієта з низьким умістом саліцилатів	1b	Було показано, що дієти, такі як дієта з низьким умістом саліцилатів, покращують ендоскопічні показники та можуть покращувати симптоми в порівнянні зі звичайною дієтою в пацієнтів з АІР3. Однак якість доказів натепер недостатня для того, щоб робити певні висновки
Місцеві і системні протигрибкові препарати	1a (-)	Місцеві і системні протигрибкові препарати не чинять позитивний вплив на ЯЖ, симптоми й ознаки захворювання в пацієнтів із ХРС. Керівна група EPOS-2020 не рекомендує використовувати протигрибкові препарати при ХРС
Анти-IgE	1b	Анти-IgE-терапія була запропонована як перспективна біологічна терапія ХРС. Два РКД, в яких оцінювали ефективність моноклональних анти-IgE-антитіл, не виявили впливу на ЯЖ, пов'язану із захворюванням, але одне дослідження показало вплив на фізичну складову опитувальника SF-36 і AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire – опитувальник якості життя при астмі). Одне дослідження продемонструвало нижчу оцінку симптомів (різниця в порівнянні з вихідним рівнем у групі анти-IgE) щодо закладеності носа, передньої ринореї, аносмії та задишки, значне зниження оцінки за NPS (Nasal polyp score – шкалою назальних поліпів) при ендоскопічному дослідженні та оцінки за ШЛМ при рентгенологічному дослідженні. У зв'язку з невеликою вибіркою в існуючих дослідженнях необхідні додаткові дослідження з більшою кількістю досліджуваних. Наявних даних недостатньо, аби радити застосування анти-IgE при ХПРС
Анти-ІЛ-5	1b	Є лише одне масштабне досить потужне дослідження з меполізумабом, яке показало значне зниження потреби пацієнтів у хірургічному втручанні та поліпшення симптомів. На відміну від ХРС, існує значний досвід застосування анти-ІЛ-5 при інших захворюваннях, спричинених запаленням 2-го типу, таких як астма, які поки що демонструють сприятливий профіль безпеки. Керівна група EPOS-2020 рекомендує використовувати меполізумаб у пацієнтів із ХПРС, які відповідають критеріям для лікування моноклональними антитілами (коли схвалено)

Таблиця 2. Продовження

Терапія	Рівень доказів	Рекомендація GRADE
Анти-ІЛ-4 / ІЛ-13 (рецептор ІЛ-4 α)	1a	Сьогодні єдиним лікарським засобом анти-ІЛ-4, що вивчався в РКД, є дупіумаб. Дупіумаб – єдине моноклональне антитіло, схвалене для лікування ХПРС. При оцінці всіх досліджень дупіумабу було виявлено, що препарат, вочевидь, спричинює кон'юнктивіт у досліджених за участю пацієнтів з atopічним дерматитом, але не в досліджених за участю пацієнтів з астмою і ХПРС. Жодних інших побічних ефектів у літературі донні не зареєстровано. Керівна група EPOS рекомендує використовувати дупіумаб у пацієнтів із ХПРС, що відповідають критеріям лікування моноклональними антитілами
Пробіотики	1b (-)	Хоча пробіотична терапія видається теоретично перспективною, 2 проведених дослідження поки не виявили будь-яких відмінностей у порівнянні з плацебо. З цієї причини керівна група EPOS-2020 не рекомендує використовувати пробіотики для лікування пацієнтів із ХПРС
Мукоактивні засоби	1b	Дані про вплив мукоактивних засобів на ХПРС дуже обмежені. Єдине подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що оцінювало додавання S-карбоксиметилцистеїну до кларитроміцину, продемонструвало значно вищий відсоток пацієнтів з ефективною відповіддю і поліпшеними характеристиками виділень із носа через 12 тиж. Керівна група EPOS-2020 визнала якість даних недостатньою для надання рекомендацій із застосування мукоактивних засобів для лікування пацієнтів із ХПРС
Фітотерапія	1b	3 5 РКД, які оцінювали ефективність фітотерапії, у масштабному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому застосовували таблетовані форми, загалом не було виявлено ефекту, хоча апостеріорний аналіз чутливості виявив значну користь за шкалою основних симптомів через 12 тиж лікування в порівнянні з плацебо в пацієнтів із ХПРС упродовж > 1 року і базовою MSS (Major symptom score – шкала вираженості симптомів) > 9 (макс. 15). З 4 досліджень, в яких оцінювали різні місцеві фітотерапевтичні засоби, у 3 було виявлено позитивний ефект. Однак не всі дослідження були сліпими, і якість досліджень була різною. У ході лікування не було виявлено значно більше побічних ефектів, ніж у разі застосування плацебо. Якість доказів для місцевого лікування є низькою. Грунтуючись на наявних даних, група EPOS-2020 не може надати рекомендації з використання фітотерапії при ХПРС
Акупунктура і традиційна китайська медицина	1b (-)	Немає жодних доказів того, що традиційна китайська медицина або акупунктура ефективніші, ніж плацебо, для лікування ХПРС. Безпечність китайської медицини невідома, оскільки більшість статей недоступна (важкодоступна). Під час проведення акупунктури і пов'язаних із нею методів можуть виникати небажані явища (від незначних до серйозних) всупереч загальноприйнятій думці, що акупунктура є безпечною. Із цієї причини керівна група EPOS-2020 не рекомендує використовувати традиційну китайську медицину або акупунктуру
Пероральне застосування верапамілу	1b	Дуже невелике пілотне дослідження продемонструвало значне поліпшення ЯЖ (SNOT-22), показника поліпів (ВАШ) і результатів КТ (оцінка за Ландом – Кеннеді) після перорального застосування верапамілу в порівнянні з плацебо. [Потенційні] побічні ефекти обмежують дозування. Якість доказів перорального застосування верапамілу дуже низька. З огляду на можливі побічні ефекти керівна група EPOS-2020 не рекомендує пероральне застосування верапамілу
Назальний спрей фуросеміду	1b	У нещодавньому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено значне покращення показників ЯЖ (SNOT-22) і показників поліпів (ВАШ) і значно більшу кількість пацієнтів з оцінкою назальних поліпів «0» у групі, що одержувала фуросемід у формі назального спрею, у порівнянні з плацебо. Не було виявлено жодної різниці в побічних ефектах між групами місцевого застосування фуросеміду і плацебо. Однак якість доказів дуже низька. Керівна група EPOS-2020 не може рекомендувати застосування назального фуросеміду
Капсаїцин	1b	Капсаїцин продемонстрував значне зниження закладеності носа й оцінки поліпів у 2 великих дослідженнях, проте дані про інші симптоми, такі як ринорея і сприйняття запаху, або незначні, або відсутні. Якість доказів низька, тому керівна група EPOS дішла висновку, що капсаїцин може бути варіантом лікування ХПРС у пацієнтів із ХПРС, але необхідні масштабніші дослідження
Інгібітори протонної помпи	1b (-)	В одному дослідженні було показано, що інгібітори протонної помпи неефективні. Крім того, тривале використання інгібіторів протонної помпи було пов'язане з підвищенням ризиком серцево-судинних захворювань. Тому керівна група EPOS-2020 не рекомендує використовувати інгібітори протонної помпи для лікування ХПРС
Бактеріальні лізати	1b	У 1989 р. в одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні порівнювали бактеріальний лізат Бронхо-Ваксом з плацебо у великій групі пацієнтів із ХПРС. Було виявлено значне зменшення гнійних виділень із носа та інтенсивності головного болю впродовж усього 6-місячного періоду спостереження в порівнянні з плацебо і зменшення затемнення в ділянці пазух на рентгенограмі. Грунтуючись на цих обмежених даних, керівна група EPOS-2020 не може рекомендувати застосування Бронхо-Ваксому для лікування ХПРС
Фототерапія	1b (-)	Було виявлено 2 дослідження з протилежними результатами. Якість доказів використання фототерапії в пацієнтів із ХПРС дуже низька. Грунтуючись на фактичних даних, керівна група EPOS-2020 не може рекомендувати застосування фототерапії в пацієнтів із ХПРС
Філграстим (r-met-HuG-CSF) – рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор	1b (-)	Існує одне дослідження, в якому оцінювали філграстим у порівнянні з плацебо при ХПРС. Не було значної різниці у впливі на ЯЖ між двома групами. На підставі отриманих даних керівна група EPOS-2020 не може рекомендувати застосування філграстиму в пацієнтів із ХПРС
Назальний спрей із колоїдним сріблом	1b (-)	Одне дуже невелике дослідження не виявило відмінностей між назальним спреєм колоїдного срібла і плацебо. Грунтуючись на фактичних даних, керівна група EPOS-2020 не може рекомендувати застосування назального спрею з колоїдним сріблом у пацієнтів із ХПРС

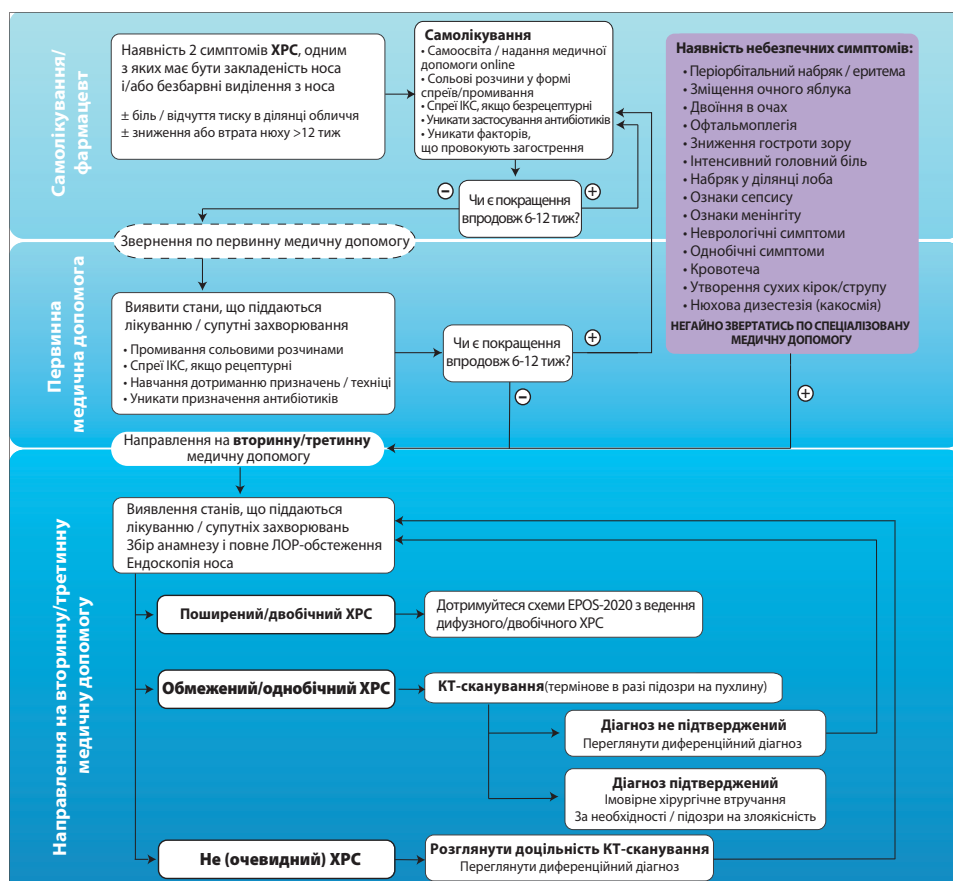


Рис. 4. Доказові дані щодо лікування і рекомендації для дорослих із ХПРС

і додатково диференціювати локалізоване і поширене захворювання (рис. 5).

Крім того, акцент зроблено на оптимальні методи доставки ліків і дотримання призначень. Якщо застосування ІКС і сольових розчинів недостатньо, доречно провести додаткове КТ-обстеження та ендотипування. Залежно від визначеного ендотипу лікування може бути адаптоване до 2-го або не-2-го ендотипу. Міжнародні рекомендації різняться щодо того, чи слід розглядати тривалу антибіотикотерапію і пероральні КС як частину належної медикаментозної терапії (НМТ) з огляду на суперечливі дані сучасної літератури [3, 78, 105] і проблеми, пов'язані з побічними ефектами.

Існує багато суперечок про те, коли необхідне оперативне втручання при ХПРС [105]. У недавньому дослідженні за участю дорослих пацієнтів із неускладненим ХПРС було погоджено, що ендоскопічна хірургія принососих пазух (ЕХПП) може бути запропонована, коли КТ-оцінка за шкалою Ланда-Маккея (ШЛМ) становить ≥ 1 бал, проведена спроба застосування впродовж принаймні 8 тиж ІКС і короткого курсу СКС (ХПРС) або короткого курсу системного антибіотика широкого спектра дії / культуроспецифічного або застосування тривалого курсу системного протизапального антибіотика в низьких дозах (ХнПРС) із загальною оцінкою за SNOT-22 після лікування ≥ 20 . Ці критерії вважали мінімальним порогом, і, очевидно, не всім пацієнтам, які відповідають цим критеріям, слід проводити хірургічне втручання, але їх застосування має зменшити непотрібні хірургічні втручання і відхилення від практики. У наступному дослідженні ці критерії застосували ретроспективно в пацієнтів, включених у багатоцентрове когортне дослідження. Було виявлено, що пацієнти, в яких операція була визнана «недоречною», повідомляли про значно менше поліпшення ЯЖ після операції [106].

Продовження на стор. 26.

Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу і поліпів носа, перегляд 2020 р.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), 2020

Продовження. Початок стор. 22.

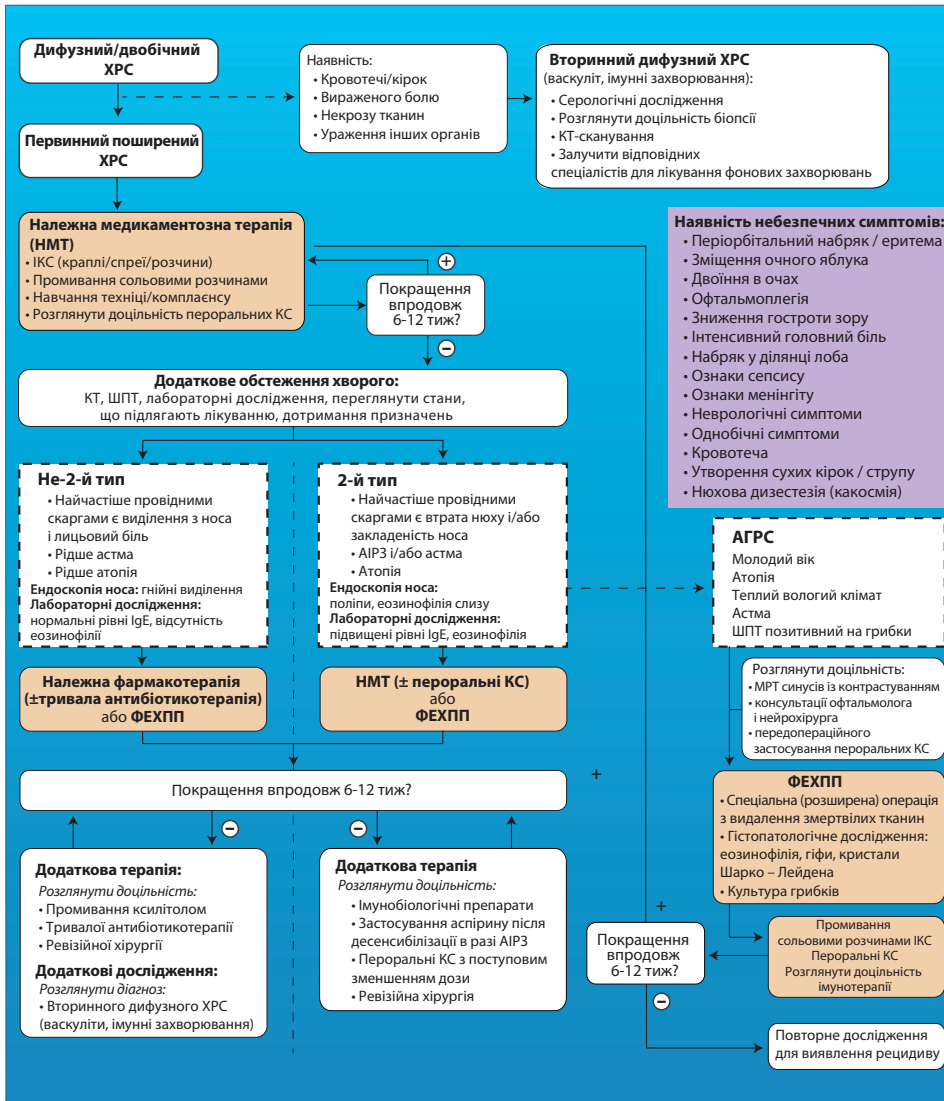


Рис. 5. Схема EPOS-2020 ведення пацієнтів із поширеним ХРС

Важливо підкреслити, що ХРС є хронічним захворюванням, а ХХП є лікувальним кроком, спрямованим передусім на створення кращих умов для місцевого лікування. Після операції безперервна НМТ є обов'язковою. Якщо оперативне лікування в поєднанні з НМТ не допомагає, можна розглянути доцільність застосування додаткової терапії. Варіанти: застосування аспірину після десенсибілізації (ЗАПД) [107], триваліше (прицільне) призначення пероральних КС, тривалої антибіотикотерапії [108] і/або імунобіологічних препаратів за наявності показань.

Первинна, вторинна і третинна профілактика ХРС

Профілактика може бути первинною, вторинною та третинною [150]. Первинна профілактика спрямована на зниження захворюваності шляхом зменшення впливу чинників ризику або тригерів. ХРС – гетерогенне захворювання, при якому запалення, дисфункція слизової оболонки та зміни мікробіому взаємодіють з різними чинниками, що спричиняють

захворювання. Етіологія, імовірно, є багатфакторною, і профілактичні можливості, спрямовані на конкретні причини, імовірно, відрізнятимуться в різних підгрупах. Фактори впливу, пов'язані з професійною діяльністю, і чинники довкілля, особливо вплив тютюнового диму, відіграють важливу роль у первинній профілактиці, також не можна ігнорувати і наслідки глобального потепління.

Потрібно враховувати супутні захворювання, такі як алергія, астма і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Імовірно, зростатиме значення генетичних і мікробіологічних чинників. Рання діагностика і вибір оптимального лікування є основою вторинної профілактики. Оптимізація медикаментозного лікування і розгляд термінів і масштабів операції можуть поліпшувати результати.

Щодо третинної профілактики, має проводитись ретельний перегляд поточного лікування, технік застосування лікарських засобів і дотримання призначень. Розвиток цифрової охорони здоров'я і мобільних додатків для пацієнтів може сприяти самостійному лікуванню та підвищувати комплаєнс. Є

невелика кількість досліджень, що використовують велику кількість даних, які припускають, що ендоскопічна хірургія пазух при ХРС зменшує щорічну частоту нових випадків астми. У пацієнтів, які перенесли операцію пізніше, астма може розвинути частіше, ніж у тих, кому провели операцію в більш ранні терміни.

Нарешті, важливе значення має профілактика рецидивів захворювання. Було показано, що тривале застосування ІКС після операції покращує післяопераційні ендоскопічні показники в усіх пацієнтів із ХРС, а в пацієнтів із ХХРС знижує ризик рецидиву. В одному дослідженні прихильність до призначень післяопераційних препаратів знизилася до 42% через 12 міс після операції, незважаючи на регулярний телефонний контакт. Стратегії щодо поліпшення комплаєнсу, такі як використання цифрових технологій, імовірно, матимуть важливе значення в майбутньому.

Можна також припустити, що інші форми забезпечення післяопераційного застосування ліків, наприклад стенти з лікарським покриттям, можуть вирішити проблему комплаєнсу. Невелика кількість досліджень показала, що тривалий професійний вплив подразників може підвищувати ризик рецидиву. Будь-які фактори, які вважають причетними до основної етіології ХРС у кожного окремого пацієнта, мають бути за можливості усунені, щоб знизити ризик рецидиву.

На відміну від великої кількості досліджень, в яких оцінювали зміни ЯЖ після лікування, у небагатьох випробуваннях аналізували задоволеність пацієнтів результатами лікування і лише після хірургічних втручань. Хоча дані обмежені, видається, що для уникнення незадоволеності пацієнта важливим є консультування перед лікуванням, щоб гарантувати реалістичність очікуваних пацієнтом результатів лікування. Це стосується загального поліпшення стану і симптомів, які пацієнт вважає найважливішими, а також оптимізації показників назальних симптомів.

Прогноз

Немає досліджень, в яких би оцінювали природний перебіг нелікованого ХРС, хоча є деякі свідчення про побічні ефекти відстроченого хірургічного лікування [151]. Незважаючи на етичні міркування, є гостра необхідність у додаткових дослідженнях із цього питання. Аналогічно, існує дуже мала кількість досліджень, які прогнозують результати лікування. При прогнозуванні результатів оперативного втручання в пазухах у низці досліджень було показано, що передопераційна оцінка симптомів, така як SNOT-22, є найкращою [152, 153].

Первинна операція забезпечує кращі результати, ніж повторна. Коли втрата відчуття запаху є основним симптомом, реакція нюхової функції на пероральні КС дає змогу прогнозувати результат операції. Прогнозування рецидивного перебігу захворювання охоплює безліч чинників, зокрема вік, стать, етнічну приналежність, супутню патологію і тривалість захворювання. Рівні еозинофілів у крові і тканинах можуть визначитись із невеликими додатковими витратами і використовуватися для прогнозування ризику рецидиву та необхідності цільової післяопераційної допомоги.

Реферативний огляд Wytske J. Fokkens et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.

Підготувала **Євгенія Канівець**

Повну версію дивіться:
<https://www.rhinologyjournal.com/>

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!



Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2021 року

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) сьогодні є однією з трьох основних причин смерті в усьому світі, і 90% цих смертей трапляються в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [1]. У 2012 р. від ХОЗЛ померло понад 3 млн людей, що становить 6% усіх смертей у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі; багато людей хворіють роками і передчасно помирають через ХОЗЛ або його ускладнення. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, впродовж наступних десятиліть збільшуватиметься внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення [2]. Це кишенькове керівництво розроблене на основі Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (перегляд 2020 р.), його метою є надати неупереджений огляд поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів з ХОЗЛ, що може допомогти клініцисту. Обговорення ХОЗЛ та його лікування, рівні доказів і конкретні цитати з наукової літератури наведено в оригіналі документа, що доступний на сайті www.goldcopd.org.

Визначення та загальні уявлення Що таке ХОЗЛ?

ХОЗЛ – це поширена патологія, що піддається лікуванню та профілактиці і характеризується стійкими респіраторними симптомами, а також обмеженням повітряного потоку, що зумовлені патологічними змінами в дихальних шляхах і/або альвеолах, які зазвичай спричинені значним впливом шкідливих часточок або газів, а також особливостями організму особи, у тому числі порушення розвитку легень. Важлива коморбідна патологія також може впливати на захворюваність та летальність. Можлива наявність значної легеневої патології (наприклад, емфіземи) за відсутності обмеження повітряного потоку, що потребує додаткового обстеження.

Що є причиною ХОЗЛ?

В усьому світі провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ вважають **куріння тютюну**. Некурці також можуть захворіти на ХОЗЛ. Дана патологія є наслідком складної взаємодії тривалого кумулятивного впливу шкідливих газів і часточок у поєднанні з різноманітними індивідуальними чинниками, зокрема такими як генетика, гіперреактивність дихальних шляхів і порушення розвитку легень у дитячому віці [3-5]. Ризик розвитку ХОЗЛ пов'язаний з такими факторами:

- **Куріння тютюну:** у курців сигарет спостерігають більшу поширеність респіраторних симптомів і порушень функції легень, вищий річний показник зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) і більший рівень смертності від ХОЗЛ, ніж у некурців [6]. Інші види споживання тютюну (наприклад, трубка, сигара, кальян) [7-9], а також марихуани [10] теж є чинниками ризику ХОЗЛ, так само як і пасивне куріння [11].
- **Забруднення повітря приміщень:** унаслідок спалювання біопалива, що використовується для приготування їжі та обігріву, у погано вентильованих приміщеннях – фактор ризику, який особливо впливає на жінок у країнах, що розвиваються [12, 13]. Згідно з обмеженими доказами, які ґрунтуються на результатах обсерваційних досліджень, перехід на більш екологічні джерела енергії в побутових умовах може сприяти зменшенню ризику розвитку ХОЗЛ у некурців [15].
- **Професійний вплив:** органічний і неорганічний пил, хімічні речовини та пари – недооцінені фактори ризику розвитку ХОЗЛ [12, 16].
- **Забруднення атмосферного повітря:** веде до загального навантаження легень інгаляційними часточками, хоча, вочевидь, чинить відносно невеликий вплив на розвиток ХОЗЛ.
- **Генетичні чинники,** зокрема тяжкий спадковий дефіцит α₁-антитрипсину [17]; ген, що кодує матричну металопротейназу-12 (ММР-12) і глутатіон-S-трансферазу, також пов'язаний зі зниженням функції легень [18] або ризиком виникнення ХОЗЛ [19]. Систематичний огляд 20 досліджень серед європейських популяцій виявив генотипи AATD PiZZ в 0,12% хворих на ХОЗЛ (діапазон 0,08-0,24%), а поширеність коливається від 1 до 408 у Північній до 1 до 1274 у Східній Європі [49].
- **Вік та стат:** старший вік і жіноча стать збільшують ризик виникнення ХОЗЛ.
- **Ріст і розвиток легень:** будь-який фактор, який впливає на формування легень під час вагітності й дитячого періоду (маленька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції тощо), здатен збільшувати індивідуальний ризик розвитку ХОЗЛ.
- **Соціально-економічний статус:** бідність чітко пов'язана з обструкцією дихальних шляхів [20], а низький соціально-економічний статус – з підвищенням ризику

розвитку ХОЗЛ [21, 22]. Однак неясно, чи відображає ця закономірність вплив забрудненого повітря в приміщенні та зовні, скученості людей, неповноцінного харчування, інфекцій та інших факторів, пов'язаних із низьким соціально-економічним статусом.

- **Бронхіальна астма (БА) та гіперреактивність дихальних шляхів:** БА може бути фактором ризику формування обмеження повітряного потоку та ХОЗЛ.
- **Хронічний бронхіт:** може збільшувати частоту загострень, у тому числі тяжких [23].
- **Інфекції:** наявність в анамнезі тяжких інфекцій дихальних шляхів у дитинстві пов'язана зі зниженням функції легень і посиленням респіраторних симптомів у дорослому віці [24].

Діагностика й оцінка ХОЗЛ

Діагностика

Діагноз ХОЗЛ слід розглядати в будь-якого пацієнта із задишкою, хронічним кашлем або продукцією мокротиння та/або наявністю факторів ризику розвитку захворювання в анамнезі (табл. 1). Спирометрія потрібна для встановлення діагнозу в клінічному контексті [25]; показник ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70 після застосування бронходилатора підтверджує наявність стійкого обмеження повітряного потоку, а отже й діагноз ХОЗЛ у пацієнтів із відповідними симптомами і наявністю суттєвого впливу шкідливих подразників. Спирометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом визначення обмеження повітряного потоку. Це неінвазивний і доступний тест. Незважаючи на хорошу чутливість, вимірювання лише пікової швидкості видиху (ПШВ) не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм через його низьку специфічність [26, 27]. ВООЗ визначила мінімальний перелік діагностичних заходів для діагностики ХОЗЛ на первинній медичній ланці [28].

Диференційна діагностика

Основним захворюванням, з яким проводять диференційну діагностику, є БА. У деяких пацієнтів із хронічною БА за допомогою поточних методів візуалізації та фізіологічних досліджень неможливо провести чітку

диференційну діагностику з ХОЗЛ. Ведення таких пацієнтів є подібним до такого при БА. Інші можливі діагнози зазвичай легше відрізнити від ХОЗЛ (табл. 2).

Оцінка тяжкості

Метою оцінки тяжкості ХОЗЛ є визначення ступеня обмеження повітряного потоку, його впливу на стан здоров'я пацієнта та ризик майбутніх подій (загострення, госпіталізація або смерть), аби призначити відповідне лікування. Для досягнення цих цілей під час оцінки тяжкості ХОЗЛ необхідно враховувати наступні аспекти:

- наявність і вираженість порушень даних спирометрії;
- теперішня природа та вираженість симптомів у пацієнта;
- анамнез помірних і тяжких загострень, а також майбутні ризики;
- наявність супутніх захворювань.

Таблиця 2. Диференційна діагностика ХОЗЛ

Діагноз	Клінічні ознаки
ХОЗЛ	Початок у середньому віці. Симптоми поступово прогресують. Куріння тютюну або вплив іншого диму в анамнезі
БА	Ранній дебют (часто в дитячому віці). Симптоми значно варіюють з дня у день. Симптоми погіршуються вночі/рано вранці. Можуть спостерігатися алергія, риніт і/або екзема. БА в сімейному анамнезі. Супутнє ожиріння
Вроджена серцева недостатність	Збільшення розмірів серця на рентенограмі, набряк легень. Дослідження легеневої функції виявляє зменшення легневих об'ємів, немає обмеження повітряного потоку
Бронхоектази	Велика кількість гнійного мокротиння. Зазвичай асоційовані з бактеріальними інфекціями. Розширення бронхів і стоншення їхніх стінок за даними рентенограми та комп'ютерної томографії (КТ)
Туберкульоз	Початок у будь-якому віці. На рентенограмі виявляють інфільтрати. Мікробіологічне підтвердження. Висока захворюваність на туберкульоз у регіоні
Облітеруючий бронхіоліт	Початок у молодому віці, у некурців. В анамнезі може бути ревматоїдний артрит, гострий вплив диму. Спостерігають після пересадки легень або кісткової мозку. На КТ на видиху виявляють ділянки пониженої щільності
Дифузний пембронхіоліт	Здебільшого в азіатів. Переважно в чоловіків, некурців. Майже всі пацієнти мають хронічний синусит. На рентенографії органів грудної клітки (ОГК) та КТ з високою роздільною здатністю виявляють центрилобулярні вузлові затемнення і гіперінфляцію

Примітка. Зазначені ознаки зазвичай притаманні відповідним захворюванням, але не обов'язковими. Наприклад, в особи, яка ніколи не курила, може розвинутися ХОЗЛ (особливо в країнах, що розвиваються, де інші чинники ризику можуть бути важливішими, ніж куріння тютюну); БА може розвинути у дорослому і навіть похилому віці.

Таблиця 3. Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (заснована на показнику ОФВ₁ після застосування бронходилатора; при ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7)

Категорія	Тяжкість	ОФВ ₁ ≥ 80% від прогнозованого значення	ОФВ ₁ < 80% від прогнозованого значення
GOLD-1	Легке	50% ≥ ОФВ ₁ < 80% від прогнозованого значення	
GOLD-2	Помірне	30% ≥ ОФВ ₁ < 50% від прогнозованого значення	
GOLD-3	Тяжке	ОФВ ₁ < 30% від прогнозованого значення	
GOLD-4	Дуже тяжке		ОФВ ₁ < 30% від прогнозованого значення



Таблиця 4. Опитувальник mMRC для визначення ступеня задишки
Відмітьте пункт, що вам підходить (лише один)

mMRC Ступінь 0	Я маю задишку лише під час фізичних навантажень	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 1	У мене утруднене дихання під час підйому сходами або руху під гору	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 2	Через задишку я піднімаюся сходами повільніше, ніж мої ровесники, або мушу зробити зупинку аби перепочити	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 3	Я роблю вимушену зупинку через кожні 100 м ходьби або через декілька хвилин підйому сходами	<input type="checkbox"/>
mMRC Ступінь 4	Я не виходжу з дому через задишку або маю задишку, коли переодягаюся	<input type="checkbox"/>

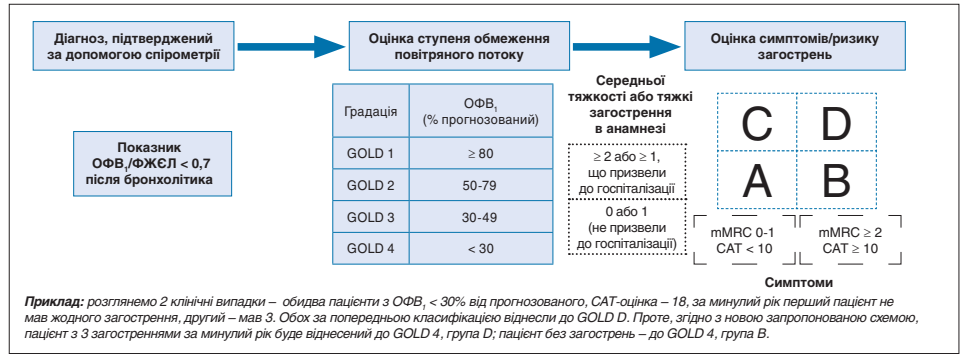


Рис. 1. Покращений ABCD-метод оцінки тяжкості ХОЗЛ

Класифікація тяжкості обмеження повітряного потоку

З метою класифікації вираженості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (табл. 3) для зручності використовують конкретні спірометричні показники. Спірометрію проводять після введення відповідної дози принаймні одного інгаляційного бронходилататора короткої дії, аби мінімізувати варіативність.

Варто зазначити, що кореляція між ОФВ₁, симптомами та впливом на стан здоров'я пацієнта є слабкою [52, 53]. Тому необхідна відповідна оцінка клінічних проявів.

Оцінка симптомів

Раніше ХОЗЛ розглядали як захворювання, яке переважно характеризується задишкою. Просте визначення вираженості задишки за допомогою Модифікованого опитувальника Британської медичної дослідницької ради (mMRC; табл. 4) [54] було визнано прийнятним, оскільки mMRC відображає інші показники стану здоров'я [50] і прогнозує ризик смерті [56, 57].

Зараз визнається, що ХОЗЛ супроводжується не лише задишкою [58]. Тому рекомендують проводити комплексну оцінку симптомів за допомогою САТTM (оціночний тест при ХОЗЛ) [59] та ССQ[®] (опитувальник для контролю ХОЗЛ).

Комбінована оцінка тяжкості ХОЗЛ

Оцінка впливу ХОЗЛ на окремого пацієнта базується на клінічній оцінці та визначенні спірометричної категорії пацієнта та/або ризику загорянь. Переглянута схема оцінки стану пацієнтів (рис. 1) передбачає проведення спірометрії для визначення ступеня обмеження потоку повітря (тобто спірометричного класу). Потім проводять оцінку ступеня задишки за допомогою mMRC або вираженості симптомів із використанням САТTM. Зрештою, з'ясовують анамнез помірно тяжких і тяжких загорянь (у тому числі попередні госпіталізації).

Вакцинація

Вакцинація при стабільному ХОЗЛ		Панель 2
• Вакцинація проти грипу зменшує тяжкість захворювання та смертність пацієнтів із ХОЗЛ (рівень доказовості (РД) В).	• PPSV23 (23-валентна пневмокова полісахаридна вакцина) продемонструвала здатність зменшувати частоту госпітальних пневмоній у пацієнтів із ХОЗЛ молодше 65 років з ОФВ ₁ < 40% від прогнозованого значення або супутніми захворюваннями (РД В).	
• У загальній популяції осіб ≥ 65 років PCV13 (13-валентна кон'югована пневмокова вакцина) продемонструвала значну ефективність у скороченні бактеріємії і тяжких інвазивних пневмокових інфекцій (РД В). CDC рекомендує вакцинацію АКДС, щоб захистити від кашлюку дорослих пацієнтів із ХОЗЛ, які не були щеплені в дитинстві.		

Фармакологічна терапія стабільного ХОЗЛ

Огляд препаратів
Фармакологічна терапія ХОЗЛ направлена на зменшення вираженості симптомів, частоти й тяжкості загорянь, а також підвищення толерантності до фізичних навантажень і покращення загального стану здоров'я. Досі немає доказів, що які-небудь наявні ліки впливають на тривале зниження функції легень у разі ХОЗЛ [69-73]. Апостеріорні докази такого ефекту для бронхолітиків тривалої дії та/або інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) [74, 75] потребують підтвердження в спеціально розроблених дослідженнях.

Бронходилататори

Бронходилататори – це препарати, що збільшують ОФВ₁ і/або впливають на інші показники спірометрії.

- Бронходилататори в разі ХОЗЛ частіше призначають на регулярній основі для профілактики або зменшення вираженості симптомів.
- Їх токсичність є дозозалежною.
- Короткодіючі бронходилататори не рекомендовані для постійного застосування.

β₂-агоністи

- Основна дія β₂-агоністів полягає в тому, що вони розслабляють гладеньку мускулатуру дихальних шляхів, стимулюючи β₂-адренергічні рецептори, що збільшують вміст циклічного АМФ і створює функціональний антагонізм бронхоконстрикції.
- Є β₂-агоністи короткої та тривалої дії (БАКД і БАТД відповідно). Ефект БАКД зазвичай минає впродовж

4-6 год [76, 77]. Використання БАКД на регулярній основі і за потреби покращує ОФВ₁ і полегшує симптоми [78].

- Для одноразового застосування, як у разі ХОЗЛ, очевидно, немає переваг від рутинного застосування левабутеролу, якщо порівняти зі звичайними бронхолітичними засобами [79]. БАТД демонструють тривалість дії ≥ 12 год і не виключають додаткових переваг від терапії БАКД за потребою [80].
- Формотерол і сальметерол – БАТД, що застосовуються двічі на добу; вони значно збільшують ОФВ₁ і легеневі об'єми, зменшують задишку, покращують стан здоров'я, зменшують частоту загорянь і госпіталізацій [81], але не впливають на смертність або швидкість зниження функції легень.
- Индакатерол – БАТД, що застосовується один раз на добу, зменшує вираженість задишки [82, 83], покращує стан здоров'я [83], зменшує частоту загорянь [83]. Деякі пацієнти скаржаться на кашель після інгаляції индакатеролу.
- Оладатерол і вілантерол є додатковими БАТД, що їх застосовують один раз на добу, вони покращують функцію легень і зменшують вираженість симптомів [84, 85].

Антимускаринові препарати

- Антимускаринові препарати (АМП) блокують бронхоконстрикторні ефекти ацетилхоліну на М₃-мускаринові рецептори, представлені на гладенькій м'язовій клітині дихальних шляхів [91].
- АМП короткої дії (АМПКД), такі як іпратропій і окситропій, також блокують інгібуєчий нейронний рецептор М₂, який потенційно може спричинити вазусно індуковану бронхоконстрикцію [92].
- АМП тривалої дії (АМПТД), такі як тіотропій, аклідиній, глікопіронію бромід і умеклідиній, тривало зв'язуються з М₃-мускариновими рецепторами, при швидкому від'єднанні від М₃-мускаринових рецепторів, тим самим подовжують тривалість бронхолітичного ефекту [91].
- У ході систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було встановлено, що лише іпратропій має незначні переваги проти БАКД щодо функції легень, стану здоров'я та потреби в пероральних КС [93].
- Лікування АМПТД (тіотропієм) полегшує симптоми та покращує стан здоров'я [91, 94]. Вони також підвищують ефективність легеневої реабілітації [95, 96] і зменшують частоту загорянь і зумовлених ними госпіталізацій [94].
- Клінічні випробування продемонстрували більший вплив на частоту загорянь у разі лікування АМПТД (тіотропієм) проти БАТД [97, 98].

Метилксантини

- Точні механізми впливу похідних ксантину лишаються до кінця не з'ясованими.
- Теофілін – метилксантин, що використовується найчастіше, метаболізується за участю цитохрому Р450 та оксидас із змінною функцією. Виведення препарату уповільнюється з віком.
- Є дані про помірний бронхорозширювальний ефект препарату проти плацебо в разі стабільного ХОЗЛ [106].
- Додавання теофіліну до сальметеролу забезпечує більш значуще покращення ОФВ₁ і зменшення вираженості задишки, якщо порівняти із самостійним застосуванням сальметеролу [107, 108].
- Є обмежені та суперечливі дані щодо впливу низьких доз теофіліну на частоту загорянь [109, 110].

Продовження на стр. 30.

Цифра на рисунку 1 відображає ступінь обмеження повітряного потоку (спірометрична ступінь від 1 до 4), тоді як літера (групи від А до D) несе інформацію про вираженість симптомів і ризик загорянь, що можна використовувати для вибору терапії.

Докази на підтримку профілактичної та підтримувальної терапії

Панель 1	
<p>Основні положення</p> <p>Ключовою є відмова від куріння. Фармакотерапія та заміники нікотину достовірно подовжують період відмови від куріння. Заборона куріння на законодавчому рівні та консультування медичними працівниками покращують рівень відмови від куріння.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефективність і безпека електронних сигарет як допоміжного засобу в разі відмови від куріння є нині невизначеними. • Фармакотерапія може полегшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту й вираженість загорянь, поліпшити стан здоров'я та переносимість фізичних навантажень. • Кожна фармакологічна схема лікування має бути індивідуалізована та враховувати вираженість симптомів, ризик загорянь, побічні ефекти, супутні захворювання, наявність і вартість ліків, а також відповідь пацієнта на лікування, його влодобання та здатність застосовувати різні доставкові пристрої (ДП). • Необхідно регулярно перевіряти техніку інгаляції. • Вакцинація проти грипу зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів. 	<ul style="list-style-type: none"> • Вакцинація проти пневмокової інфекції зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів. • Легенева реабілітація полегшує симптоми, покращує якість життя, фізичну та психічну повсякденну діяльність. • У разі тяжкої хронічної гіпоксемії в спокої тривала киснева терапія покращує виживаність хворих. • У пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірною десатурацією в спокої чи після фізичного навантаження тривале лікування киснем не рекомендується призначати рутинно. Однак під час оцінки потреби в додатковому кисні необхідно враховувати індивідуальні фактори пацієнта. • У пацієнтів із тяжкою хронічною гіперкаліємією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі довгострокова неінвазивна вентиляція (НІВ) легень може знизити смертність і запобігти повторній госпіталізації. • У деяких пацієнтів із прогресуючою емфіземою, резистентною до адекватної терапії, може бути корисним хірургічне або бронхоскопічне інвазивне лікування. • Паліативні підходи ефективні для контролю симптомів у разі прогресуючого ХОЗЛ.

Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2021 року

Продовження. Початок на стор. 28.

Комбінована бронхолітична терапія

Поєднання бронходилататорів із ризичними механізмами та тривалістю дії може збільшити ефективність бронходилатації з меншим ризиком розвитку побічних ефектів порівняно зі збільшенням дози одного бронходилататора [112]. Комбінації БАКД і АМПКД є ефективнішими проти застосування цих препаратів окремо щодо покращення ОФВ₁, та зменшення вираженості симптомів [114]. Застосування формотеролу й тіотропію в окремих інгаляторах чинить більший вплив на ОФВ₁, ніж кожен препарат окремо [115].

Є декілька комбінацій БАКД та АМПКД в одному інгаляторі. Такі комбінації покращують функцію легень на відміну від плацебо [112]; це поліпшення незмінно більше, ніж ефекти від монотерапії бронхолітичними препаратами тривалої дії, хоча ступінь поліпшення менший, ніж повний сумарний ефект від прогнозованих реакцій на окремі компоненти [116]. У дослідженнях, де первинною кінцевою точкою була оцінка результатів пацієнтами, або в зведених аналізах комбінації бронхолітиків мали більший вплив на оцінку результатів пацієнтами порівняно з монотерапією [117-120]. В одному клінічному дослідженні комбіноване застосування БАТД/АМПТД забезпечувало найбільше покращення якості життя порівняно з плацебо чи окремими бронхолітичними компонентами у пацієнтів із тяжким вихідним рівнем симптомів [121]. Дослідження продемонстрували, що комбінація БАТД/АМПТД покращує легенеvu функцію і симптоми порівняно з монотерапією БАТД у пацієнтів, в яких є симптоми і низький ризик загострень і які не отримують ІКС [122]. Показано, що застосування низьких доз БАТД/АМПТД двічі на добу полегшує симптоми та поліпшує стан здоров'я у хворих на ХОЗЛ [123].

Протизапальні препарати

Сьогодні загострення (частота загострень, пацієнти принаймні з 1 загостренням, період до першого загострення) є основним клінічно значущим показником, який використовують для оцінки ефективності ліків із протизапальним ефектом.

ІКС

Попередні загальні міркування. Дані *in vitro* свідчать про те, що запалення, асоційоване з ХОЗЛ, є обмежено чутливим до ІКС. Ба більше, деякі препарати, у тому числі β₂-агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково полегшувати чутливість до ІКС при ХОЗЛ [130, 131]. Клінічне значення цього ефекту встановлено ще не повністю.

Дані *in vivo* свідчать про те, що співвідношення доза–відповідь і безпека тривалою (>3 роки) застосування ІКС у пацієнтів із ХОЗЛ є неясними та потребують додаткового дослідження [109]. Оскільки ефекти ІКС при ХОЗЛ можуть бути модульовані одночасним використанням бронхолітиків тривалої дії, ці два терапевтичні варіанти обговорюються окремо. Застосування ІКС в осіб, що курили раніше або курять донині, демонструє переваги щодо функції легень та частоти загострень, хоча рівень ефекту від ІКС нижчий у завязятих курців і тих, хто зловживає курінням дотепер, ніж у экс-курців і тих, хто курив помірно [128, 132].

Ефективність ІКС (монотерапія). Більшість досліджень виявили, що монотерапія ІКС на постійній основі не впливає на довгострокове зниження ОФВ₁ і смертність пацієнтів із ХОЗЛ [133]. Дослідження та метааналізи, в яких оцінювали вплив регулярної монотерапії ІКС на смертність пацієнтів із ХОЗЛ, не надали переконливих доказів користі такого лікування [133]. У дослідженні TORCH спостерігали тенденцію до збільшення смертності у пацієнтів, які отримували лише флютиказону пропіонат, порівняно з тими, що отримували плацебо або комбінацію сальметеролу та флютиказону пропіонату [134]. Проте підвищення рівня смертності не спостерігали в пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флютиказону фураат, у дослідженні виживаності при ХОЗЛ із підвищеним серцево-судинним ризиком (SUMMIT) [135]. А втім, у разі ХОЗЛ

середньої тяжкості застосування флютиказону фураату самостійно або в поєднанні з вілантеролом асоційовалося з уповільненням зниження рівня ОФВ₁ порівняно з плацебо або монотерапією вілантеролом у середньому на 9 мл/рік [136].

ІКС у поєднанні з бронхолітичною терапією тривалої дії: у пацієнтів із ХОЗЛ від помірного до дуже тяжкого перебігу та загостреннями ІКС у поєднанні з БАТД є ефективнішими, ніж будь-який з цих препаратів окремо, щодо покращення функції легень, стану здоров'я та зменшення частоти загострень [138, 139]. Клінічні випробування, що базувалися на вивченні смертності від усіх причин як первинної точки, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживаність [134, 135].

Кількість еозинофілів у крові. У низці останніх досліджень було показано, що кількість еозинофілів у крові визначає вираженість ефекту ІКС (додаються до регулярної підтримувальної бронхолітичної терапії) щодо запобігання майбутнім загостренням [128, 141-145]. Виявлений чіткий зв'язок між кількістю еозинофілів у крові та ефективністю ІКС; у разі низького рівня еозинофілів не спостерігають жодних і/або зазначають незначні ефекти з наростаючим збільшенням їх вираженості зі збільшенням кількості еозинофілів.

Фактори, які потрібно враховувати перед початком лікування ІКС у поєднанні з одним або двома бронходилататорами тривалої дії, представлені в таблиці 5 [153].

Ефективність застосування ІКС-умісних схем (ІКС/АМПД/БАТД та ІКС/БАТД) у порівнянні з БАТД/АМПТД вища в пацієнтів із високим ризиком загострення (≥2 загострення та/або 1 госпіталізація в попередньому році) [127, 128, 143]. Таким чином, використання кількості еозинофілів у крові для прогнозування ефективності ІКС завжди варто поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (про що свідчить анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна належність, географічне положення) можуть впливати на взаємозв'язок між ефективністю ІКС і рівнем еозинофілів у крові, але їх ще доведеться вивчити. Механізм посилення ефекту від ІКС у хворих на ХОЗЛ із вищим рівнем еозинофілів у крові залишається незрозумілим.

Потрійна інгаляційна терапія

Збільшення обсягу інгаляційної терапії до БАТД + АМПТД + ІКС (потрійна терапія) може відбуватися різним чином [172]. Вона може покращувати функцію легень, оцінку відповіді на терапію пацієнтами і зменшувати частоту загострень у порівнянні з монотерапією АМПТД, комбінаціями БАТД/АМПТД та БАТД/ІКС [128, 143, 145, 176-183].

Пероральні ІКС

Пероральні ІКС зумовлюють численні побічні ефекти, зокрема стероїдну міопатію [187], що може призводити до м'язової слабкості, зниження функціональної здатності та розвитку дихальної недостатності в осіб із дуже тяжким ХОЗЛ. Показано, що призначення системних ІКС

для лікування загострень госпіталізованим пацієнтам або під час візитів до закладів невідкладної допомоги знижує частоту неефективності лікування, рецидивів, покращує функцію легень і зменшує вираженість задихки [188]. Водночас дані проспективних досліджень щодо довгострокових ефектів пероральних ІКС при стабільному ХОЗЛ обмежені [189, 190]. Тому, хоча пероральні ІКС мають значення для лікування загострень, вони не відіграють жодної ролі в щоденному рутинному лікуванні ХОЗЛ через відсутність переваги користі від їх застосування над високою частотою системних ускладнень.

Інгібітори ФДЕ-4

Основна дія інгібіторів ФДЕ-4 полягає в зменшенні запалення шляхом пригнічення розпаду внутрішньоклітинного циклічного АМФ [191]. Рофлуміласт – пероральний препарат, що застосовується один раз на добу, без прямої бронхолітичної активності. Рофлуміласт усуває помірно та тяжке загострення в разі застосування системних ІКС у пацієнтів із хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким ХОЗЛ, а також із загостреннями в анамнезі [192]. Ефективний вплив на функцію легень також спостерігається, коли рофлуміласт додають до бронхолітиків тривалої дії [193] і в пацієнтів, в яких не вдається досягти контролю фіксованими комбінаціями БАТД/ІКС [194]. Повідомлялося, що корисні ефекти рофлуміласту виявляються більше в пацієнтів із наявністю в анамнезі госпіталізації внаслідок загострення [195, 196]. Не було проведено жодного дослідження, яке порівнювало б рофлуміласт з ІКС.

Антибіотики

- У попередніх профілактичних дослідженнях профілактичне безперервне застосування антибіотиків не впливало на частоту загострень при ХОЗЛ [198, 199]; у дослідженні з вивчення ефективності фармпрофілактики, яку проводили в зимові місяці впродовж 5 років, було зроблено висновок про відсутність користі [200].
- Більш пізні дослідження показали, що регулярне використання деяких антибіотиків може зменшити частоту загострень [201, 202].
- Застосування азитроміцину (250 мг/добу або 500 мг тричі на тиждень) або еритроміцину (500 мг двічі на добу) впродовж одного року в схильних до загострень пацієнтів знижувало ризик загострень порівняно зі звичайним лікуванням [203, 205].

Муколітики (мукокінетики, мукорегулятори) та антиоксиданти (НАС, карбоцистеїн)

- У хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІКС, регулярне застосування муколітиків, таких як ердостейн, карбоцистеїн і НАС, може зменшувати частоту загострень та помірно покращувати загальний стан здоров'я [210, 211].
- Інші засоби фармакотерапії наведені в панелі 3.

Рекомендовано призначення	Розгляньте можливість призначення	Проти призначення
В анамнезі госпіталізації з приводу загострень ХОЗЛ*. ≥2 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*. Кількість еозинофілів у крові >300 кл./мкл. В анамнезі або супутнє захворювання – БА	1 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*. Кількість еозинофілів у крові 100-300 кл./мкл	Повторні епізоди пневмонії. Кількість еозинофілів у крові <100 кл./мкл. Мікобактеріальна інфекція в анамнезі

Примітки: * – незважаючи на доцільне призначення підтримувальної терапії бронходилататором тривалої дії; * – зверніть увагу, що рівень еозинофілів у крові слід розглядати як неперервний процес; вказані значення є лише приблизними точками відрахову; рівні еозинофілів у крові можуть змінюватися.

Панель 3

Інші засоби фармакотерапії

Додаткова терапія α₁-антитрипсином:

- Внутрішньовенна додаткова терапія α₁-антитрипсином може сповільнити прогресування емфіземи (РД В).

Протикашльові засоби:

- Немає переконливих даних щодо користі від застосування протикашльових засобів у пацієнтів із ХОЗЛ (РД С).

Судинорозширювальні препарати:

- Судинорозширювальні препарати не покращують перебіг захворювання, до того ж можуть погіршувати оксигенацію (РД В).

Лікування стабільного ХОЗЛ: фармакотерапія

Фармакологічна терапія може зменшити вираженість симптомів, ризик і тяжкість загострень, а також поліпшити стан здоров'я пацієнта та переносимість фізичних навантажень. Більшість препаратів є інгаляційними, тому правильна техніка інгаляції має неабияке значення.



≥ 2 помірнотяжких загострення або ≥ 1 загострення, що потребувало госпіталізації	Група С АМПТД	Група D АМПТД або АМПТД + БАТД* або ІКС + БАТД** <i>*розглянути в разі виражених симптомів (наприклад, САТ >20) **розглянути, якщо рівень еозинофілів ≥300 кл./мл</i>
Без загострень або 1 середньотяжке загострення, що не потребувало госпіталізації	Група А Бронходилататор	Група В Бронходилататор тривалої дії (БАТД або АМПТД)
	mMRC 0-1 САТ <10	mMRC ≥2 САТ ≥10

Рис. 2. Початкова фармакотерапія ХОЗЛ

Алгоритми оцінки, початкового та наступного призначення фармакологічної терапії

Наведена модель *початкового* фармакологічного лікування ХОЗЛ відповідно до індивідуальної оцінки симптомів і ризику загострення за системою оцінки ABCD. Недостатньо високоякісних доказів, які б підтверджували початкову стратегію фармакотерапії у хворих з уперше встановленим діагнозом ХОЗЛ. На рисунку 2 представлена спроба надати клінічні вказівки з використанням найкращих наявних даних.

Після призначення терапії необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта та виявлення будь-яких перешкод для успішного лікування (рис. 3) [65, 337, 338]. Відповідно до оцінки відповіді пацієнта на початкове лікування можуть знадобитися корективи фармакологічного лікування.

Для наступної терапії передбачений окремий алгоритм, де лікування також спирається на симптоми та анамнез загострень, але рекомендації не залежать від GOLD-групи пацієнта (рис. 4). Ці рекомендації розроблені для полегшення ведення пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію як безпосередньо після призначення початкового лікування, так і впродовж декількох років спостереження. Ці рекомендації враховують дані останніх клінічних досліджень і використання рівнів еозинофілів периферійної крові як біомаркера доцільності призначення ІКС для профілактики загострень.

Запропоновані стратегії (рис. 5) збільшення та зменшення обсягу терапії базуються на доступних даних щодо ефективності та безпеки. Варто завжди оцінювати відповідь на розширення терапії, а в разі недостатньої клінічної користі та/або розвитку побічних ефектів розглядати доцільність зменшення обсягу. Останнє також може стосуватися пацієнтів із ХОЗЛ, які отримують лікування і в яких зменшується вираженість симптомів, що може потребувати меншого обсягу терапії. Пацієнти, в яких проводиться корекція лікування, зокрема дескалація, мають перебувати під пильним медичним наглядом. Ми повністю усвідомлюємо, що розширення лікування не досліджувалося системно; дослідження зменшення обсягу терапії є також обмеженими і стосуються лише ІКС.

Початкова фармакотерапія

Усім пацієнтам потрібно призначити швидкодіючий бронхолітик короткої дії для швидкого усунення симптомів.

Група А

- Усім пацієнтам групи А слід пропонувати бронхолітичну терапію, з огляду на її вплив на задишку. Це може бути бронхолітик короткої або тривалої дії.
- Якщо задокументований терапевтичний ефект, варто дотримуватися такого лікування.

Група В

- Для початкової терапії слід призначити бронхолітик тривалої дії. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії кращі, ніж бронхолітики короткої дії, що приймаються за потребою і тому не рекомендовані [251, 252].
- Немає доказів, які б свідчили на користь певного класу бронхолітиків тривалої дії в порівнянні з іншими для початкового полегшення симптомів у цій групі пацієнтів. Вибір має залежати від індивідуальної оцінки пацієнтом зменшення вираженості симптомів.
- У пацієнтів із вираженою задишкою може бути розглянута доцільність початкової терапії двома бронхолітиками [253].

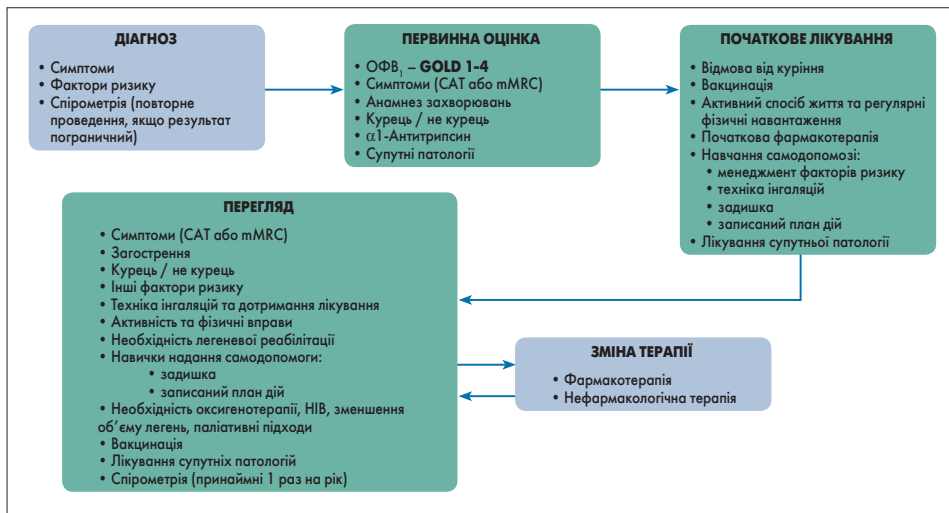


Рис. 3. Цикл ведення пацієнта

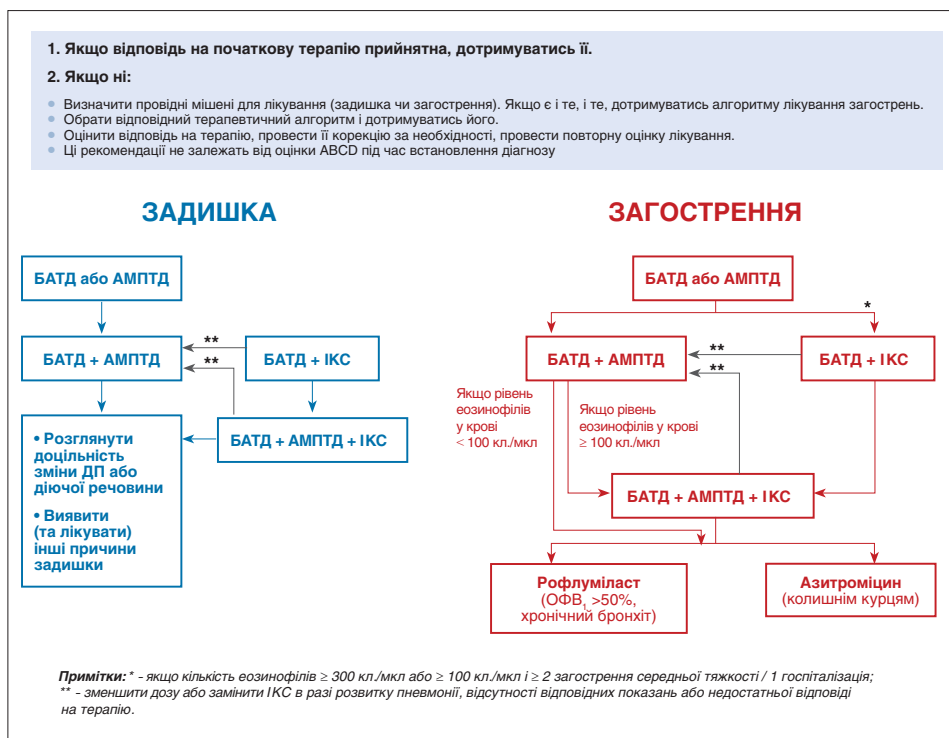


Рис. 4. Наступна фармакотерапія ХОЗЛ

- Пацієнти групи В імовірно матимуть супутні захворювання, які можуть поглиблювати їхні симптоми та впливати на прогноз, і таку можливість треба досліджувати [254, 255].

Група С

- Для початкової терапії має призначатися один бронхолітичний препарат тривалої дії. У 2 прямих порівняльних дослідженнях [98, 256] АМПТД перевершив БАТД щодо запобігання загостренням, тому ми рекомендуємо в цій групі починати терапію з АМПТД.

Група D

- Загалом терапія може розпочинатися з АМПТД, оскільки вони ефективні як щодо задишки, так і щодо профілактики загострень.
- Пацієнтам із вираженішими симптомами (порядок величини САТ™ ≥ 20), особливо із сильнішою задишкою і/або обмеженням фізичних навантажень, для початкового лікування можна призначити АМПТД/БАТД на основі досліджень, в яких первинною кінцевою точкою була оцінка результатів пацієнтами, в яких комбінація АМПТД/БАТД продемонструвала кращі результати порівняно з препаратами окремо (див. Розділ 3). Перевага АМПТД/БАТД перед АМПТД щодо профілактики загострень не була чітко показана, тому рішення про призначення АМПТД/

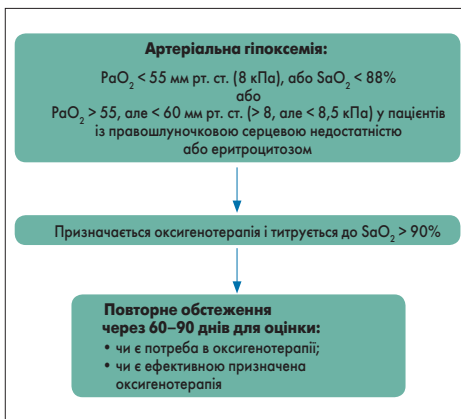


Рис. 5. Призначення додаткової оксигенотерапії пацієнтам із ХОЗЛ

Продовження на стор. 32.

Кишенькове керівництво Глобальної стратегії діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, перегляд 2021 року

Продовження. Початок на стор. 28.

БАТД для початкового лікування варто приймати спираючись на вираженість симптомів.

- У деяких пацієнтів першим вибором може бути початкова терапія БАТД/ІКС; таке лікування ймовірно зменшить частоту загострень у пацієнтів з кількістю еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл. БАТД/ІКС також може бути першим вибором у хворих на ХОЗЛ з астмою в анамнезі.
- ІКС можуть спричинити такі побічні ефекти, як пневмонія [256, 258], тому їх краще призначати як початкову терапію, лише врахувавши всі можливі клінічні переваги та ризики [158].

Наступна фармакотерапія

Алгоритм наступного фармакологічного лікування може бути застосований в пацієнта, який уже отримує підтримувальну терапію, незалежно від групи GOLD, встановленої на початку лікування. Необхідно оцінити пріоритетність лікування переважно задишки / обмеження фізичної здатності чи запобігання загостренням. Якщо необхідно змінити лікування, оберіть відповідний алгоритм лікування задишки або загострень; алгоритму лікування загострення треба дотримуватись також пацієнтам, яким потрібна корекція лікування як задишки, так і загострень. Визначте, який пункт відповідає поточному лікуванню пацієнта.

Наступна фармакотерапія має керуватись принципами початкового **обстеження та оцінки** з наступною **корекцією** в разі потреби:

- Обстеження

Оцініть симптоми (задишка) та ризик розвитку загострень.

- Оцінка

Перевірте техніку інгаляції та прихильність до терапії, а також роль немедикаментозних підходів (висвітлено далі в цьому розділі).

- Корекція

Відкорегуйте терапію фармакотерапію, збільшивши чи зменшивши її обсяг. Може бути доцільним зміна ДП або діючої речовини в межах одного класу (наприклад, використання іншого бронходилататора тривалої дії). Будь-яка зміна лікування потребує наступного перегляду клінічної відповіді, зокрема побічних ефектів.

Задишка

- Пацієнтам із постійною задишкою або обмеженням фізичної активності, що отримують **бронхолітичну монотерапію тривалої дії** [265], рекомендовано призначення двох бронхолітиків.

Якщо додавання другого бронхолітичного засобу тривалої дії не забезпечує полегшення симптомів, ми пропонуємо повернутися до монотерапії. Також можна розглянути доцільність зміни ДП або діючої речовини.

- Пацієнтам з постійною задишкою або обмеженням фізичної активності, що отримують терапію БАТД/ІКС, можна додати АМПТД (перейти до потрійної терапії).

В іншому випадку слід розглянути доцільність зміни БАТД/ІКС на БАТД/АМПТД, якщо початкові показання для ІКС не були належними (наприклад, ІКС застосовували для полегшення симптомів за відсутності в анамнезі загострень), а також якщо відповідь на лікування ІКС недостатня або побічні ефекти ІКС потребують їх відміни.

- На всіх стадіях задишка, зумовлена іншими причинами (не ХОЗЛ), має виявлятися і належним чином лікуватись. Техніка інгаляції та прихильність до терапії мають перевірятись як можливі причини неадекватної реакції на лікування.

Загострення

- Пацієнтам із постійними загостреннями, які отримують **монотерапію бронхолітичним препаратом тривалої дії**, рекомендується збільшення обсягу терапії до БАТД/АМПТД або БАТД/ІКС. Комбінація БАТД/ІКС може бути кращою для пацієнтів з астмою

або підозрою на неї в анамнезі. Визначення кількості еозинофілів у крові може виявити пацієнтів із більшою ймовірністю хорошої відповіді на ІКС. У пацієнтів з одним загостренням на рік рівень еозинофілів у периферійній крові ≥ 300 кл./мкл свідчить про вищу ймовірність хорошої відповіді на терапію БАТД/ІКС [141-142]. У пацієнтів з ≥ 2 середньотяжкими загостреннями на рік або принаймні одним тяжким загостренням, що потребувало госпіталізації за попередній рік, призначення БАТД/ІКС може розглядатися за рівня еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, оскільки ефекти ІКС більш виражені у пацієнтів із більшою частотою і/або тяжкістю загострень [128].

- У пацієнтів, в яких розвиваються загострення, незважаючи на терапію БАТД/АМПТД, ми пропонуємо два альтернативні шляхи. Кількість еозинофілів у крові < 100 кл./мкл може бути свідченням низької ймовірності хорошої відповіді на лікування ІКС:

- розширення обсягу терапії до БАТД/АМПТД/ІКС. Хороша відповідь на додавання ІКС може спостерігатися в разі кількості еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, при цьому сильніша реакція ймовірніша за вищих показників еозинофілів;
- додавання рофлуміласту або азитроміцину (див. нижче), якщо рівень еозинофілів у крові < 100 кл./мкл.

- Пацієнтам, в яких розвиваються загострення, незважаючи на терапію БАТД/ІКС, ми рекомендуємо перейти до потрійної терапії шляхом додавання АМПТД [128, 183]. В іншому разі препарати можуть бути замінені на БАТД/АМПТД, якщо спостерігається погана відповідь на терапію ІКС або зумовлені ними побічні ефекти потребують їх відміни.

- Якщо загострення розвиваються у пацієнтів, що отримують БАТД/АМПТД/ІКС, то пропонуються наступні варіанти:

- додати рофлуміласт.** Це може бути доцільним у пацієнтів з ОФВ₁ $< 50\%$ від прогнозованого значення та хронічним бронхітом [194], особливо якщо вони мали принаймні одну госпіталізацію з приводу загострення за попередній рік [195, 258];
- додати макролід.** Найкращі наявні докази стосуються застосування азитроміцину, особливо в тих, хто тепер не курить [196, 205]. Приймаючи рішення, потрібно враховувати розвиток бактеріальної резистентності;
- відміна ІКС.** Її доцільність можна розглядати в разі розвитку побічних ефектів (наприклад, пневмонії) або недостатньої ефективності терапії. Однак кількість еозинофілів у крові ≥ 300 кл./мкл вказує на пацієнтів із найбільшою ймовірністю початкування загострень після відміни ІКС, тому такі особи мають перебувати під пильним спостереженням [148, 149].

Контроль і спостереження

Регулярне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ є обов'язковим. Функція легень може погіршуватися з часом, навіть за найкращого лікування. Необхідно контролювати симптоми, загострення та проводити об'єктивне дослідження обмеження повітряного потоку, щоб визначити необхідність корекції лікування, а також виявляти будь-які ускладнення та/або супутні захворювання, які можуть розвинути. На підставі даних сучасної літератури всебічний самоконтроль або рутинний моніторинг не продемонстрували довгостроковий переваг стосовно загального стану здоров'я, якщо порівняти зі звичайною допомогою у пацієнтів із ХОЗЛ у терапевтичній практиці [262].

Основні питання лікування загострень ХОЗЛ наведені в панелі 4.

Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує призначення додаткової терапії [263, 264].

Вони класифікуються як:

- легке (усувається бронходилататорами короткої дії);

Панель 4

Лікування загострень ХОЗЛ

Основні питання:

- Загострення ХОЗЛ визначається як раптове погіршення респіраторних симптомів, що потребує додаткової терапії.
- Загострення ХОЗЛ може бути зумовлене декількома чинниками. Найпоширенішими є інфекції дихальних шляхів.
- Метою лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення та запобігання майбутнім подіям.
- Інгаляційні БАКД з або без АМПКД рекомендуються як засоби початкової бронходилататорної терапії загострення.
- Підтримувальна терапія бронходилататорами тривалої дії має бути розпочата якнайшвидше, до випускання з лікарні.
- Системні КС можуть поліпшити функцію легень (ОФВ₁), оксигенацію, пришвидшити одужання та зменшити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії не має перевищувати 5-7 днів.
- Антибіотики, за наявності показань, можуть пришвидшити одужання, знизити ризик розвитку ранніх рецидивів, неефективності лікування та скоротити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії має становити 5-7 днів.
- Метилксантини не рекомендуються через часті побічні ефекти.
- Неінвазивна механічна вентиляція має бути першим методом вентиляції у хворих на ХОЗЛ із гострою дихальною недостатністю, які не мають абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, полегшує роботу дихання і зменшує потребу в інтубації, тривалість госпіталізації та покращує виживаність пацієнтів.
- Після загострення потрібно провести відповідні профілактичні заходи.

- помірне (усувається бронходилататорами короткої дії + антибіотики + пероральні КС);
- тяжке (пацієнт потребує госпіталізації чи невідкладної допомоги). Тяжкі загострення можуть супроводжуватися гострою дихальною недостатністю.

Загострення є важливою подією у веденні пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки вони негативно впливають на стан здоров'я, рівень госпіталізації, частоту рецидивів, прогресування захворювання [266, 267]. Загострення ХОЗЛ – це складні події, які зазвичай пов'язані з активацією запалення дихальних шляхів, збільшенням продукції мокротиння та поглинання газів. Ці зміни призводять до посилення задишки, що є ключовою ознакою загострення. Іншими симптомами є посилення гнійного характеру та об'єму мокротиння, а також кашлю та хрипів [265, 272, 273]. Оскільки в пацієнтів із ХОЗЛ часто є супутні захворювання, загострення необхідно клінічно диференціювати з іншими подіями, такими як гострий коронарний синдром, прогресування застійної серцевої недостатності, емболія легеневої артерії та пневмонія.

Вітамін D діє як імуномодулятор і відіграє роль у патофізіології загострень. Як і в разі всіх хронічних захворювань, рівень вітаміну D нижчий у пацієнтів із ХОЗЛ, аніж в осіб із задовільним станом здоров'я. Дослідження показали, що застосування харчових добавок в осіб із тяжким дефіцитом вітаміну D сприяють 50% зменшенню кількості загострень та госпіталізацій [221]. Тому рекомендовано, щоб усі пацієнти, госпіталізовані з приводу загострень, були обстежені для виявлення дефіциту вітаміну D та встановлення його тяжкості (< 10 нг/мл або < 25 нМ) з наступним призначенням суплементів, якщо потрібно.

Вітамін D діє як імуномодулятор і відіграє роль у патофізіології загострень. Як і в разі всіх хронічних захворювань, рівень вітаміну D нижчий у пацієнтів із ХОЗЛ, аніж в осіб із задовільним станом здоров'я. Дослідження показали, що застосування харчових добавок в осіб із тяжким дефіцитом вітаміну D сприяють 50% зменшенню кількості загострень та госпіталізацій [221]. Тому рекомендовано, щоб усі пацієнти, госпіталізовані з приводу загострень, були обстежені для виявлення дефіциту вітаміну D та встановлення його тяжкості (< 10 нг/мл або < 25 нМ) з наступним призначенням суплементів, якщо потрібно.

Реферативний огляд підготували
Христина Ключківська та Анна Артох

Повну версію дивіться на сайті
www.goldcopd.org.

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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





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, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (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 порівняний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (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 добу'. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу'.

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