



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 8 (477) квітень 2020 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор біологічних наук, професор
Олена Федота

SARS-CoV-2/COVID-19:
генетичні аспекти рецепції,
факторів ризику,
медичної допомоги

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук, професор
Юрій Кобеляцький

**Особенности патогенеза
коронавирусной инфекции
и перспективные
направления терапии**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук, професор
Оксана Вітовська

**Офтальмологічна галузь
вітчизняної медицини в умовах
коронавірусної пандемії**



Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **23**



Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 Од/мл в період титрації**1

за даними дослідження Bright



Тожео^{*}
інсулін гларгін 300 Од/мл

Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

У будь-який час доби
24 години



У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGHT. Багатоцентрове пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл та інсуліну деглюдек 100 Од/мл в інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

Р. П. № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од, інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од, інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення в підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, в тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози в печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету в дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу в будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введенного інсуліну перевищує потребу в ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто (≥1/10): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто (≥1/100 – <1/10): ліпідіпертрофія; нечасто (≥1/1000 – <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції в місці введення – часто (≥1/100 – <1/10): реакції в місці ін'єкційного введення препарату; рідко (≥1/10 000 – <1/1000): набряк. **Упаковка.** № 1, № 3, № 5: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 або 5 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).

** Період титрації: тижні 0-12.

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. Р. П. № UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial, Diabetes Care, 2018 Oct; 41 (10): 2147-2154.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ «Санофі-Авентис Україна». 01033, м. Київ, вул. Жилианська, 48-50А.

Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01.

SAUA.TJO.20.02.0125
Feb.2020

SANOFI



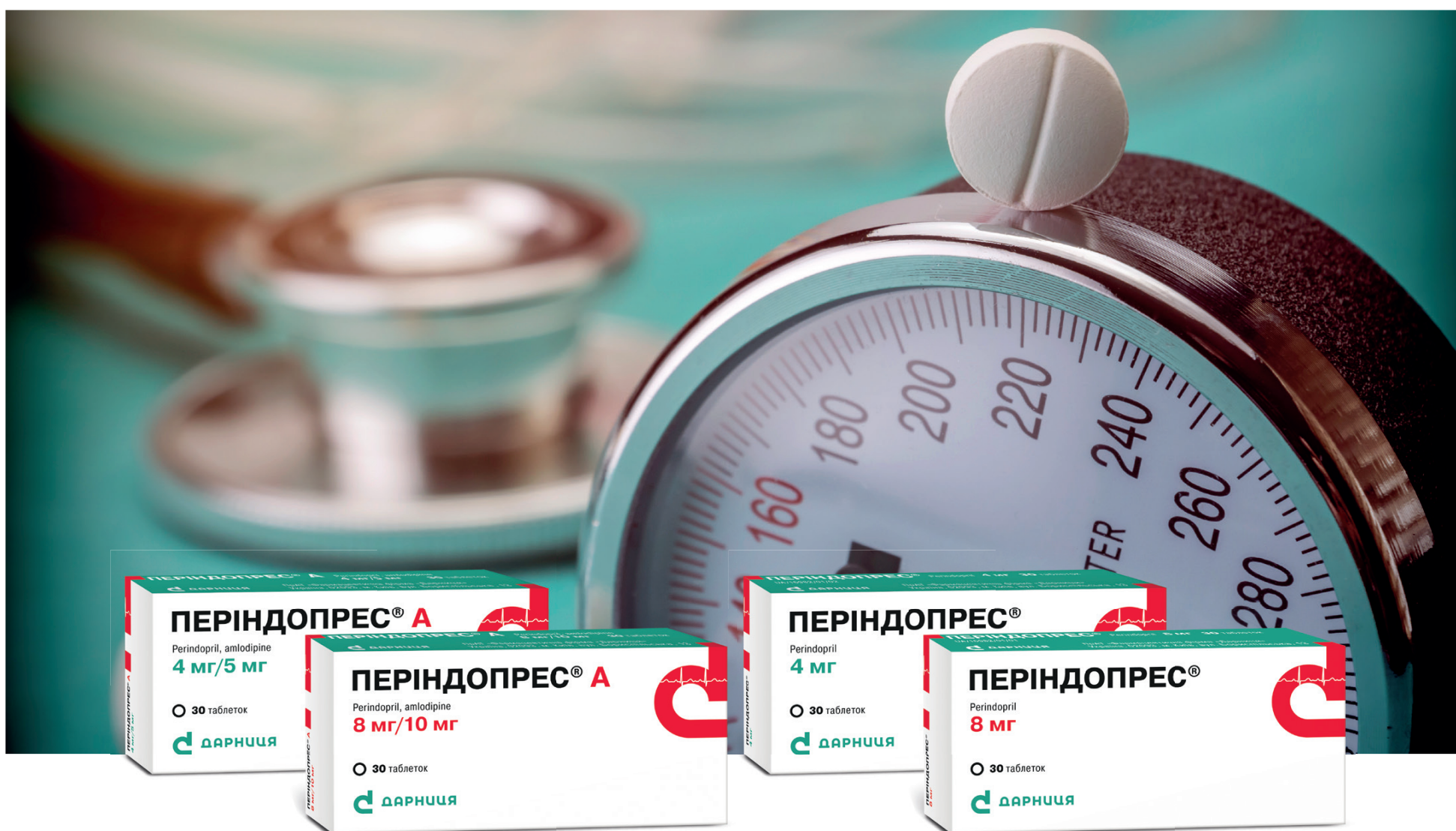
ПЕРІНДОПРЕС®

(PERINDOPRIL)

ПЕРІНДОПРЕС® А

(PERINDOPRIL, AMLODIPINE)

ПЕРШИЙ* ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ ТА КОМБІНАЦІЯ ПЕРИНДОПРИЛУ З АМЛОДИПІНОМ



ПОЄДНАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ЗАХИСТУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ³

♥ 24 години ефективного контролю АТ¹

♥ 24 % зниження ризику інфаркту міокарда²

ПЕРІНДОПРЕС® (PERINDOPRES®). Р.П. № UA/16982/01/01; № UA/16982/01/02

Склад: діюча речовина: периндоприл; 1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламину, що відповідає 3,338 мг або 6,676 мг периндоприлу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ та інші. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Таблетки Периндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг. Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою. **Побічні реакції.** Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, вертиго, кашель та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ПЕРІНДОПРЕС® А Р.П. № UA/17768/01/01; № UA/17768/01/02

Склад: діючі речовини: периндоприл трет-бутиламину 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну); **ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг** 1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламину 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим слід призначати 1 таблетку на день одноразово, бажано вранці перед їжею. Таблетка не підлягає поділу. **Діти.** ПЕРІНДОПРЕС® А не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів. **Побічні реакції.** При застосуванні периндоприлу або амлодипіну спостерігалися наступні побічні реакції: розлади з боку нервової системи — сонливість (особливо на початку лікування), запаморочення (особливо на початку лікування) та інші. **Термін придатності.** 1,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

* Станом на дату реєстрації. Стосується препарату Периндопрес®. Р.П. №UA/16982/01/01, № UA/16982/01/02 від 22.10.2018 р.

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Периндопрес® та Периндопрес® А. 2. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–88. 3. Остроумова О.Д. Антигіпертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №4 (45) | 2013.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Лікування артеріальної гіпертензії в сучасних умовах: акцент на периндоприл і його комбінацію з амлодипіном

Підвищений артеріальний тиск (АТ) робить значний внесок у загальну смертність у всьому світі (Global Burden of Disease Study, 2016). Всесвітня організація охорони здоров'я вказує, що артеріальна гіпертензія (АГ) спричиняє кожну восьму смерть на планеті, виступаючи третьою за частотою причиною смерті (WHO, 2013). Це обґрунтовує беззаперечну важливість своєчасної та повноцінної корекції АГ.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2018) перелічують п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II, β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики (Williams B. et al., 2018). Незважаючи на притаманні деяким препаратам загальнокласові ефекти, ці класи не є гомогенними, тобто окремі їх представники відрізняються за своїми властивостями. У цій статті увагу сфокусовано на найновішому представнику ІАПФ – периндоприлі, що був схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування АГ у 1993 р., а для зменшення ризику кардіоваскулярної смерті й нефатального інфаркту міокарда – у 2005 р. (Elliott W., Bistrika E., 2018).

У дослідженні EUROPA понад 12 тис. пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця було рандомізовано в групи периндоприлу (8 мг/добу) чи плацебо. Комплексна первинна кінцева точка включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт міокарда та зупинку серця з успішною реанімацією. Спостереження тривало 4,2 року: периндоприл зменшував досягнення кінцевої точки на 20% (рис. 1) (Fox K. et al., 2003).

Переваги периндоприлу над іншими ІАПФ включають більшу специфічність стосовно органів-мішеней; потужніше гальмування тканинної та плазмової форм АПФ; тривалішу дію, а отже, можливість застосування 1 р/добу; відсутність потреби в титруванні для досягнення максимальної ефективної дози; меншу ймовірність гіпотензії в разі прийому першої дози препарату; збільшення резерву коронарного кровотоку в пацієнтів з ішемією міокарда; вираженішу порівняно з іншими ІАПФ протидію апоптозу ендотеліальних клітин; менші показники смертності порівняно з іншими ІАПФ; достовірне збільшення експресії NO-синтази; наявність протизапального, антиоксидантного, антитромботичного та профібринолітичного ефектів, які є більш вираженими, ніж у еналаприлу (Dinicolantonio J. et al., 2013). Перелічені плейотропні властивості периндоприлу лежать в основі його здатності покращувати клінічні та гемодинамічні параметри, а також зменшувати смертність порівняно з іншими ІАПФ (Dinicolantonio J. et al., 2013).

Більшість досліджень стверджують, що значна частка пацієнтів з АГ не досягає рекомендованих наразі цільових показників АТ (Wolf-Maier K. et al., 2004; Chow C. et al., 2013). Однією з причин є недостатнє застосування подвійної чи потрійної антигіпертензивної терапії (Falaschetti E. et al., 2009). Водночас у новочасних європейських та американських рекомендаціях із лікування АГ вказано, що здебільшого терапію слід розпочинати відразу з двох препаратів (Whelton P. et al., 2018; Williams B. et al., 2018).

Європейські рекомендації радять віддавати перевагу комбінації блокатора ренін-ангіотензинової системи та блокатора кальцієвих каналів, а британські називають цю комбінацію єдиним оптимальним варіантом стартового лікування (NICE, 2019; Williams B. et al., 2018). Оскільки застосування фіксованих комбінацій асоціюється зі збільшенням прихильності до лікування, покращенням контролю АТ та економічними перевагами, початково слід завжди віддавати першість фіксованим комбінаціям над вільними (Williams B. et al., 2018).

Однією зі вдалив комбінацій є сполучення периндоприлу з амлодипіном. Останній був схвалений FDA для лікування АГ та стенокардії в 1992 р. Амлодипін розширює периферичні артерії й артеріоли, інгібуючи трансмембранний потік кальцію в гладком'язові клітини судин. Після перорального прийому максимальна

концентрація амлодипіну в плазмі крові досягається через 6-12 год (Elliott W., Bistrika E., 2018).

Наріжним каменем доказової бази комбінації периндоприл/амлодипін є дослідження ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial; n=19257). Ця комбінація продемонструвала кращий антигіпертензивний ефект, ніж сполучення атенолол/діуретик. Окрім того, дослідження припинили передчасно, оскільки в групі периндоприлу/амлодипіну було зафіксовано достовірно нижчу смертність від усіх причин (753 події проти 852 у групі атенололу/діуретика; $p=0,025$). Комбінація периндоприл/амлодипін також достовірно зменшувала кількість коронарних подій, фатальних і нефатальних інсультів (Dahlof B. et al., 2005).

У дослідженні ASCOT у пацієнтів групи периндоприлу/амлодипіну спостерігалася нижча варіабельність АТ, ніж у хворих групи атенололу в сполученні з діуретиком (Rothwell P. et al., 2010). Це надзвичайно важливо, оскільки варіабельність АТ (між візитами, під час одного візиту та за даними добового моніторингу) є предиктором інсультів і коронарних подій (Rothwell P. et al., 2010).

У субдослідженні ASCOT під назвою Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) було показано, що комбінація периндоприл/амлодипін забезпечувала достовірно більше зменшення центрального АТ, ніж атенолол/тіазид, на тлі аналогічного АТ на плечовій артерії (Williams B. et al., 2006). Однією з причин дії на центральний АТ є здатність периндоприлу впливати на стан васкулярного русла, зокрема зменшувати жорсткість аорти, знижуючи кардіоваскулярну смертність (Guerin A. et al., 2001).

N. Poulter і співавт. (2019) провели багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази, присвячене вивченню антигіпертензивної ефективності фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну в пацієнтів з АГ

різних ступенів. Середній рівень АТ у пацієнтів групи периндоприлу/амлодипіну через 6 міс лікування знизився зі 163,7/91,4 до 138,9/80,6 мм рт. ст. Схожі результати були отримані й у групі ірбесартану/гідрохлоротіазиду. Усі чотири дозування периндоприлу/амлодипіну добре переносилися. Найчастішими побічними ефектами були набряк гомілок (5,4%) та кашель (5,8%). Протягом дослідження не було зафіксовано жодного випадку ангіоневротичного набряку. Загалом обидва види лікування забезпечували високу антигіпертензивну ефективність і хороші показники безпеки. Проте в пацієнтів групи ірбесартану/гідрохлоротіазиду спостерігалася достовірно більша варіабельність систолічного АТ між візитами та під час одного візиту, ніж у групі периндоприлу/амлодипіну. Крім того, в групі периндоприлу/амлодипіну спостерігалася достовірно менше несприятливих серцево-судинних, ниркових і глюкометаболічних подій, ніж у групі ірбесартану/гідрохлоротіазиду (11,2% проти 13,8%; $p=0,036$) (рис. 2). Через 6 міс комбінація периндоприл/амлодипін дала змогу досягти контролю АТ у 42% пацієнтів, у 31% з яких систолічний АТ знизився на ≥ 20 мм рт. ст., а діастолічний АТ – на ≥ 10 мм рт. ст.

На фармацевтичному ринку України наявний вітчизняний препарат периндоприлу **Періндопрес®** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), що містить 4 або 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну в одній таблетці, а також комбінація периндоприл/амлодипін під назвою **Періндопрес® А**, представлена в дозах 4 мг / 5 мг і 8 мг / 10 мг. Включення **Періндопресу** та **Періндопресу А** до схем лікування АГ дає змогу знизити не лише АТ, а й кардіоваскулярну смертність, покращивши прогноз для пацієнтів. Завдяки високій якості та доступній вартості ці препарати можна широко застосовувати в клінічній практиці.

Цього року було опубліковано результати порівняльного рандомізованого перехресного клінічного дослідження з двома періодами та двома послідовностями (за схемою TR/RT) за участю здорових добровольців, метою котрого було довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу **Періндопрес® А**, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну / 10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) референтному лікарському засобу Бі-Престаріум®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну / 10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія. В аналіз фармакокінетичних показників периндоприлу включено дані 42 здорових добровольців, амлодипіну – 41 здорового добровольця. Середні значення C_{max} для периндоприлу й амлодипіну становили відповідно $89,43 \pm 29,17$ та $5,798 \pm 1,430$ нг/мл для тестового лікарського засобу **Періндопрес® А** й $91,02 \pm 26,05$ та $5,748 \pm 1,386$ нг/мл для референтного лікарського засобу Бі-Престаріум®. Середні значення AUC_{0-1} периндоприлу й AUC_{0-72} амлодипіну після прийому тестового лікарського засобу дорівнювали відповідно $97,67 \pm 30,95$ та $219,293 \pm 65,274$ нгхгод/мл, референтного – $102,74 \pm 31,98$ та $215,675 \pm 61,202$ нгхгод/мл. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} ($91,80$ – $103,13\%$ для периндоприлу та $96,43$ – $104,86\%$ для амлодипіну), AUC_{0-1} периндоприлу ($92,09$ – $97,85\%$) та AUC_{0-72} амлодипіну ($98,28$ – $103,99\%$) для лікарських засобів **Періндопрес® А** та Бі-Престаріум® відповідали попередньо встановленому критерію біоеквівалентності ($80,00$ – $125,00\%$). За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження було доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу **Періндопрес® А**, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну / 10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» референтному лікарському засобу Бі-Престаріум®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну / 10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

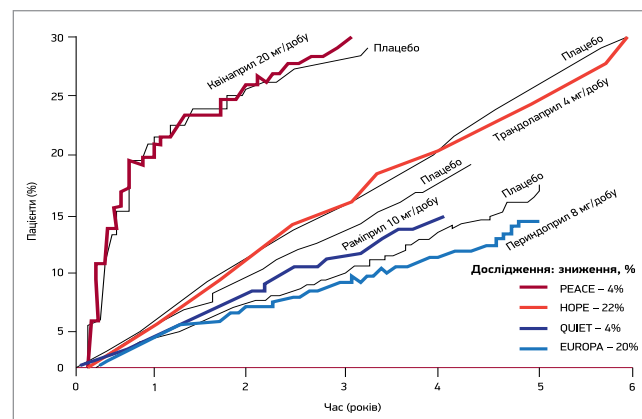


Рис. 1. Первинні кінцеві точки в чотирьох основних дослідженнях ІАПФ (Ferrari R., Fox K., 2009)

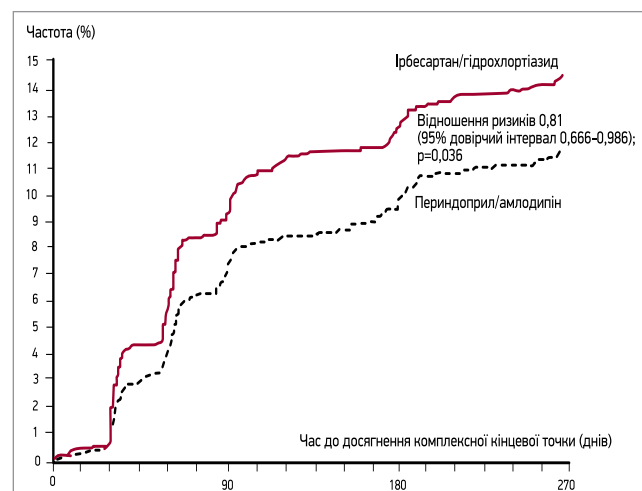


Рис. 2. Частота досягнення комплексної кінцевої точки (серцево-судинні, ниркові та глюкометаболічні події) пацієнтами різних груп лікування (Poulter N. et al., 2019)

Фармацевтична складова діабетології: пацієнт, хвороба, лікарські засоби, фінансування

23-25 квітня відбулася чергова Школа ендокринологів. У зв'язку із запровадженням карантинном цього разу науково-освітній проєкт пройшов в онлайн-форматі. У роботі заходу взяли участь провідні вітчизняні фахівці, котрі висвітлили у своїх доповідях актуальні проблеми сучасної ендокринології та суміжних дисциплін.



Доцент кафедри організації та економіки фармації, технології ліків і фармакоекономіки Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат фармацевтичних наук **Андрій Ігорович Бойко** присвятив виступ фармацевтичній складовій діабетології, оха-

рактеризувавши основні аспекти цієї галузі медичної науки на межі ендокринології, фармації й економіки.

Фармацевтична складова діабетології включає, зокрема, фармацевтичну профілактику цукрового діабету (ЦД) та фармацевтичну діагностику рецептів на протидіабетичні лікарські засоби. Останній компонент є надзвичайно важливим, оскільки в електронному рецепті лікар вказує лише фармакопейну назву, а вже провізор разом із пацієнтом приймають рішення стосовно вибору конкретного препарату. Ключове значення в діабетології має реформування галузі лікарського забезпечення: створення спеціалізованих аптек для хворих на ЦД, облік і контроль споживання інсуліну за допомогою електронного реєстру, визначення потреби в певних ліках, фармакоекономічний аналіз різних схем лікування ЦД, реімбурсація препаратів (програма «Доступні ліки»). Сучасна фармація передбачає застосування новітніх технологій: електронних рецептів, телемедицини, комп'ютерних фармацевтичних баз даних і баз знань тощо. В Україні ще 2004 року було впроваджено розроблений ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» комп'ютерний реєстр хворих на ЦД 1 типу «СИНАДІАБ». Також із 2003 року працювала електронна база даних споживання лікарських засобів хворими на діабет, що підготувало лікарів до роботи з програмою «Доступні ліки». Слід зауважити, що пандемія коронавірусної хвороби різко підвищила актуальність електронних технологій і дистанційного зв'язку.

Окрему підгалузь фармацевтичної науки являє собою фармакоекономіка – дисципліна, котра оцінює повну вартість фармацевтичних продуктів (лікарських продуктів, виробів медичного призначення тощо), обслуговування пацієнта та медичної допомоги загалом. Фармакоекономіка аналізує ефективність витрат у галузі охорони здоров'я з метою раціонального використання коштів окремого пацієнта, медичного закладу, держави, а також оцінює клінічні, економічні та гуманістичні аспекти процесу лікування, щоби забезпечити інформацією керівників закладів, пацієнтів та осіб/організацій, що оплачують медичну допомогу. Інтенсифікація фармакоекономічних досліджень зумовлена реформуванням систем забезпечення лікарськими засобами в Україні та світі, особливо за умови обмежених ресурсів охорони здоров'я. Результати цих досліджень застосовуються для оновлення стандартів лікування, оптимального розподілу бюджетного фінансування, оцінки медичних технологій, створення спеціальних переліків лікарських засобів, розроблення

формулярів різного рівня, реєстрації препаратів. При цьому зважають на специфіку кожної країни, а саме на демографічну ситуацію та її динаміку, епідеміологічні показники та структуру захворюваності, систему охорони здоров'я, традиції національних медичних шкіл, оснащення діагностичних і лікувальних закладів, вартість лікарських засобів, джерела й засоби фінансування тощо.

Що ж досліджує фармакоекономіка? Предметом цієї науки є ефективність схем фармакотерапії, безпечність лікарських засобів і фінансові витрати (прямі медичні, прямі немедичні, непрямі). Прямі медичні витрати включають вартість діагностичних обстежень і препаратів, терапевтичний моніторинг, перебування в стаціонарі, заробітну плату медичних працівників. Прямими немедичними витратами є неспеціалізоване транспортування до лікаря, надстандартні препарати й послуги, допоміжні засоби та матеріали (наприклад, інвалідний візок), спеціальні одяг і взуття, дієтичне харчування. Непрямі витрати виникають у зв'язку з тим, що хворий втрачає можливість бути корисним суспільству чи виробничому процесу.

Одним з основних методів фармакоекономічного аналізу є оцінка співвідношення «вартість/ефективність» (cost-effectiveness analysis, CEA). Суть методу полягає в розрахунку співвідношення витрат та ефективності схем фармакотерапії. Що менший цей показник, то вигіднішою є схема лікування. З метою оцінки доцільності того чи іншого лікування визначається також інкрементальний показник ефективності витрат (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), який дає можливість оцінити співвідношення додаткової вартості дієвішої, але дорожчої терапії, та додаткової ефективності.

На початку 2000-х років на світовому фармацевтичному ринку з'явилися аналогові інсуліни, котрі були дорожчими за попередньо застосовувані типи інсулінів. У зв'язку з цим 2008 року було проведено визначення економічної ефективності інсуліну гларгін порівняно з нейтральним протаміном Хагедорна (НПХ) при ЦД 2 типу. У ході аналізу наукових публікацій у базі даних PubMed за період 2000-2007 років було з'ясовано, що впровадження інсуліну гларгін є доцільним і має перевагу над НПХ у зв'язку зі збільшенням загальної тривалості життя та кількості додаткових років якісного життя (Levin P. et al., 2008). У власному дослідженні А.І. Бойка (2004) було проведено фармакоекономічний аналіз 17 схем інсулінотерапії та 10 схем лікування пероральними цукрознижувальними засобами з одночасним порівняльним аналізом практичних та ідеальних схем терапії ЦД. Було зроблено висновок, що оптимальним препаратом інсуліну тривалої дії для ідеальної схеми фармакотерапії є Лантус Солостар («Санофі-Авентіс», Німеччина) – інсулін гларгін, 3 мл, 100 МО/мл.

Наступним важливим показником фармакоекономіки є вартість захворювання (cost of illness, COI). Всесвітня організація охорони здоров'я використовує цей показник для визначення фінансової складової так званого тягаря захворювань. Проведений 2013 року в Болгарії порівняльний

аналіз вартості лікування інсулінозалежних пацієнтів (n=138 000) виявив: хоча вартість лікування аналогами інсуліну перевищує вартість терапії людським інсуліном, у групі аналогових інсулінів була меншою вартість стаціонарного лікування (з приводу як ЦД, так і його ускладнень) і вартість додаткових препаратів, призначених для лікування ускладнень діабету (Doneva M. et al., 2013). Отже, хоча на перший погляд терапія аналогами інсуліну дорожча, за умови тривалого лікування її економічна доцільність є значно більшою за таку терапії звичайним людським інсуліном.

Показник мінімізації вартості (cost minimization analysis, CMA) полягає у визначенні фінансових переваг різних терапевтичних схем приблизно однакової ефективності. Аналіз економічних аспектів застосування аналогів інсуліну другого покоління при ЦД 2 типу в Росії на базі дослідження BRIGHT дав змогу зробити висновок, що витрати на лікування інсуліном деглюдек протягом 24 тиж є на 77,4% більшими, ніж витрати на лікування інсуліном гларгін, а саме препаратом Тожео Солостар («Санофі-Авентіс», Німеччина) (Belousov D., Karpov O., 2019). Аналогічне дослідження з урахуванням оптово-відпускних цін на лікарські засоби в Україні підтвердило, що лікування інсуліном гларгін є дешевшим, аніж інсуліном деглюдек. При цьому рівні глікемії за умови застосування обох препаратів були близькими, проте інсулін гларгін 300 характеризувався меншим ризиком розвитку гіпоглікемії в період титрації, ніж інсулін деглюдек 100.

Наступним фармакоекономічним показником, на який варто звернути увагу, є вплив на бюджет (budget impact analysis, BIA). Його суть полягає у визначенні впливу (можлива економія чи додаткові витрати) впровадженної схеми фармакотерапії на бюджети різних рівнів за певний період часу після впровадження. У 2013 році J. Gordon і співавт. здійснили надзвичайно цікавий мета-аналіз 161 дослідження, в ході якого оцінювали витрати на лікування ЦД 2 типу у Великій Британії. Автори розрахували, що переведення всіх пацієнтів із ЦД 2 типу з аналогів інсуліну на інсулін НПХ за 1 рік зменшить витрати на лікарські засоби на 26 млн фунтів, однак збільшить загальні витрати на лікування ЦД 2 типу на 284 млн фунтів. Тобто те, що на перший погляд здається економічно вигідним, насправді таким не є.

Отже, результати фармакоекономічних досліджень мають використовуватися органами державного управління для прийняття обґрунтованих рішень щодо реформування системи охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення; фармацевтичними підприємствами-виробниками – для комплексного аналізу перспектив виробництва лікарських засобів; фармацевтичними підприємствами оптової ланки – для управління асортиментом і маркетингу; лікарями та провізорами – як ефективний інструмент оптимізації лікарського забезпечення й вибору препарату для конкретного хворого з огляду на комплекс клінічних, соціальних та економічних показників.

На завершення виступу доповідач наголосив, що на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено надзвичайно широкий спектр інсулінів різних виробників, лікарських форм тощо. Це дає лікарю можливість обирати оптимальний препарат для кожного окремого пацієнта, в тому числі зважаючи на фармакоекономічні аспекти.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Бактеріальний кон'юнктивіт:
як розпізнати та яку тактику обрати?22

Офтальмологічна галузь вітчизняної медицини
в умовах коронавірусної пандемії
О.П. Вітовська.....23

Американська академія офтальмологів:
важлива інформація для офтальмологів під час пандемії24-26
Оновлення від 21.04.2020

Сучасні протиглаукомні препарати:
травопрост, дорзоламід і тимолол
М.А. Знаменська.....27

Офтальмоонкологія – зона особого внимания
С.И. Полякова28-29

Належний догляд за контактними лінзами – запорука
безпечного та комфортного користування.....30

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Важко пояснити оточуючим, у чому твоя проблема,
якщо про неї ніхто ніколи не чув..... 5

КАРДІОЛОГІЯ

Лікування артеріальної гіпертензії в сучасних умовах:
акцент на периндоприл і його комбінацію з амлодипіном..... 3

Вибір антигіпертензивної терапії:
одне рішення – реалізація трьох цілей
І.В. Давидова.....7

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Фармацевтична складова діабетології:
пацієнт, хвороба, лікарські засоби, фінансування
А.І. Бойко4

АЛЕРГОЛОГІЯ

Міждисциплінарний досвід застосування
сучасних антигістамінних препаратів:
чому саме біластин?10

Подолання бар'єрів на шляху до застосування
інтраназальних кортикостероїдів у пацієнтів
із неконтрольованим алергічним ринітом
М.В. Bridgeman 11-12

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

COVID-19 • Дайджест8-9

SARS-CoV-2/COVID-19: генетичні аспекти рецепції,
факторів ризику, медичної допомоги
О.М. Федота, І.Я. Скрипкіна..... 13-14

Особенности патогенеза коронавирусной инфекции
и перспективные направления терапии
Ю.Ю. Кобеляцкий..... 18-21

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень:
точки дотику та зони ризику
О.М. Радченко..... 16-17

ПРЕСРЕЛІЗ

Важко пояснити оточуючим, у чому
твоя проблема, якщо про неї ніхто ніколи не чув

16 травня 2020 року
Всесвітній день спадкового
ангіоневротичного набряку (САН)

1 з 50 тис.¹
людей у світі
в середньому
страждають на
це захворювання

13 років³
в середньому
необхідно,
щоб діагностувати
хворобу

48 людей²
в Україні мають
підтверджений
діагноз САН

840 людей⁴
за світовою
статистикою
можуть мати
САН в Україні

Чому важливо підвищувати рівень обізнаності про САН?
Ключ до повноцінного життя пацієнтів з САН — це доступ до лікування. Тільки держава може створити середовище, яке забезпечить здорове життя для кожного пацієнта.

¹ Maurer M, et al. Allergy. 2018; doi:10.1111/all.13384 ² За даними громадської організації «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» на 2019 рік
³ Adapted from Bork K, et al. Am J Med. 2006;119(3):267-274; Roche O, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94(4): 498-503 ⁴ Прогнозована кількість у розрахунку 1 людина на 50 тисяч жителів

САН — рідкісне генетичне захворювання, яке викликає спонтанні та рецидивуючі набряки (атаки), які захоплюють глибокі шари шкіри, слизової оболонки, шлунково-кишкового тракту та гортані. Набряки, які вражають гортань або язик, можуть призвести до смерті від задиху. Симптоми САН дуже схожі на симптоми звичайної алергії. Шлунково-кишкові набряки часто призводять до непотрібних оперативних втручань, оскільки симптоматика при набряку маскується під діагноз гострого живота. 100–150 робочих днів на рік в середньому втрачають пацієнти без лікування. В Україні відсутня діагностика захворювання та немає доступу до сучасних ліків.

«Мені пощастило, що лікарі встановили правильний діагноз у 3 роки. Це допомогло мені уникнути невідповідного лікування, неефективних медикаментів і зайвих хірургічних втручань, дуже поширених серед недіагностованих пацієнтів. Іноді важко пояснити оточуючим, у чому твоя проблема, тому що про неї ніхто ніколи не чув. Особливо складно пояснити роботодавцям, чому ти не можеш працювати до 2 тижнів на місяць».

Це слова людини, яка, на перший погляд, така сама, як і ми з вами. На жаль, вона змушена жити з проблемою, про існування котрої ви ніколи не підозрювали. Ця проблема – спадковий ангіоневротичний набряк (САН). На сьогодні в Україні офіційно підтверджений діагноз САН мають 48 пацієнтів.

САН – рідкісне генетичне захворювання, що зумовлює спонтанні рецидивуючі набряки (атаки), які локалізуються підшкірно чи в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту та гортані. Зазвичай (але не завжди) такі набряки з'являються в одному місці. Вони призводять до болю та дискомфорту, а в разі набряку верхніх дихальних шляхів людина може померти від задиху.

Діагностика САН ускладнена, адже його симптоми дуже схожі на прояви інших, більш поширених, захворювань, зокрема алергії. При цьому протиалергічні препарати, які помилково використовують для лікування, не знімають симптомів і не покращують стану пацієнтів. Встановити правильний діагноз особливо складно в разі набряку слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що часто призводить до непотрібних оперативних втручань, оскільки симптоматика такого набряку маскується під прояви гострого живота.

Наразі діагноз САН можна підтвердити лише шляхом визначення в крові рівня C4 та рівня й функції C1-інгібітора чи за допомогою генетичного тесту на виявлення дефектного гена. В Україні жодна лабораторія не проводить такі аналізи, тож зразки крові пацієнта відправляють для дослідження в Німеччину.

У більшості пацієнтів із САН перші набряки розвиваються в дитинстві чи підлітковому віці й надалі рецидивують упродовж усього життя. Частота та вираженість набряків варіюють: за місяць деякі пацієнти можуть мати від 1 до 10 спонтанних набряків, у середньому – три¹. За результатами клінічного дослідження², понад 20% пацієнтів із САН мають набряки частіше, ніж раз на тиждень, натомість лише 4% – рідше, ніж раз на рік.

В Україні найважливішою проблемою для пацієнтів із САН є відсутність доступу до сучасного лікування. При цьому за кордоном уже розроблено ефективні препарати, які дозволяють швидко знімати набряк або запобігати його виникненню за умови відповідної профілактичної терапії. Завдяки цьому пацієнти із САН можуть жити, навчатися, працювати та подорожувати без особливих проблем і дискомфорту. Українські пацієнти із САН сподіваються, що незабаром також матимуть можливість отримувати ефективне лікування.

¹ За даними громадської організації «Українська асоціація пацієнтів на спадковий ангіоневротичний набряк» станом на 2019 рік.
² Результати клінічного дослідження, в якому взяли участь 186 пацієнтів у Європі (HAE Burden of Illness Study-Europe).

Комбісарт

Комфортний контроль АТ!



GMP STANDART



-33% ↓
ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ

-50% ↓
РИЗИК ІНСУЛЬТУ

-33% ↓
РИЗИК ЦД

»» Щоденний прийом **Комбісарту** або **Комбісарту Н** дозволяє уникнути розвитку серцево-судинних ускладнень^{1,2}



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang T.Y., Glazer R.D. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. Hypertension 2009;54:32-39.
2. Samir Helmy Assaad-Khalil et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 71-78.
Інформація для отримання ліцензії: Перевірте, чи є ліцензія на виробництво та розподіл лікарських засобів. Реєстраційне посвідчення МДЗ України: Комбісарт - № 04/15740/01/01 та № 04/15341/01/01 від 19.07.2010.
Комбісарт Н - № 04/15341/01/01 та № 04/15341/01/01 від 22.05.2010. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод» Місцезнаходження: Львівська, 10078, м. Львів, вул. Комітаса, 38.

Вибір антигіпертензивної терапії: одне рішення — реалізація трьох цілей

Наприкінці лютого в м. Львові відбувся симпозіум «Серцево-судинна допомога в практиці сімейного лікаря: діагностика, лікування, профілактика», під час якого учасники мали можливість ознайомитися з усіма основними аспектами зазначених у назві заходу питань з акцентом на первинну ланку медичної допомоги.



Виступ доцента кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Ірини Володимирівни Давидової, присвячений вибору антигіпертензивної терапії, неабияк зацікавив аудиторію. Назвавши свою доповідь «Одне рішення – реалізація трьох цілей», доповідачка привернула увагу слухачів до фіксованих комбінацій валсартан/амлодіпін і валсартан/амлодіпін/гідрохлортиазид, які дають можливість одночасно знизити артеріальний тиск (АТ), запобігти деменції та забезпечити нефропротекцію.

Оскільки артеріальна гіпертензія (АГ) часто супроводжується низкою коморбідних станів, під час лікування таких пацієнтів слід остерігатися поліпрагмації. Одним із методів уникнення останньої є персоналізація терапії, котра передбачає максимально індивідуалізований підбір лікарських засобів.

Загальне постаріння популяції дещо змінило ситуацію в охороні здоров'я. Раніше пацієнти з АГ помирали переважно від інфаркту міокарда й інсульту, проте наявні на сьогодні потужні антигіпертензивні засоби дають змогу продовжити життя хворих і запобігти розвитку серцево-судинних катастроф. Унаслідок цього переважають інші захворювання та синдроми (діастолічна, а згодом і систолічна серцева недостатність, аритмії, хронічна хвороба нирок (ХХН), когнітивні розлади), а також спостерігається погіршення якості життя. Саме тому, обираючи антигіпертензивний препарат, слід звернути увагу на його здатність запобігати розвитку деменції та ниркової недостатності.

Відповідно до сучасних позицій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії, слід від самого початку лікування призначати комбіновану терапію. У більшості випадків оптимальною стартовою комбінацією є сполучення інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) з антагоністом кальцію (АК) чи діуретиком.

У виборі між ІАПФ і БРА І.В. Давидова рекомендує зупинитися на БРА, оскільки препарати цього класу зменшують тяжкість інсультів і покращують прогноз порівняно з іншими класами антигіпертензивних засобів. Окрім того, БРА знижують ризик розвитку хвороби Альцгеймера та деменції, запобігають появі аритмій. Дослідження VALUE показало, що валсартан зменшує ймовірність розвитку нових випадків фібриляції передсердь і переходу пароксизмальної форми останньої в персистуючу (рис. 1).

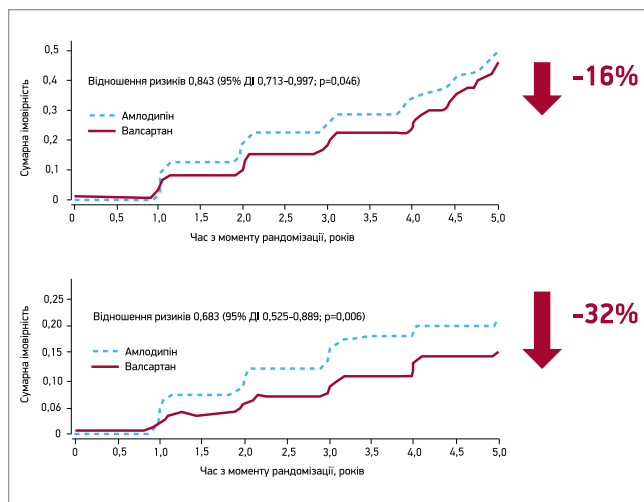


Рис. 1. Зниження ймовірності розвитку нових випадків (а) та персистуючої фібриляції передсердь (б) у разі застосування валсартану порівняно з амлодіпіном

В іншому великому ретроспективному дослідженні було продемонстровано, що в групі пацієнтів, які отримували БРА, наслідки інсульту були кращими, ніж за відсутності такої терапії. У ході подальшого багатофакторного

аналізу було показано, що лікування БРА демонструє незалежний зв'язок зі зниженням тяжкості інсульту та зменшенням ймовірності виникнення важкого наслідку цієї патології (рис. 2).

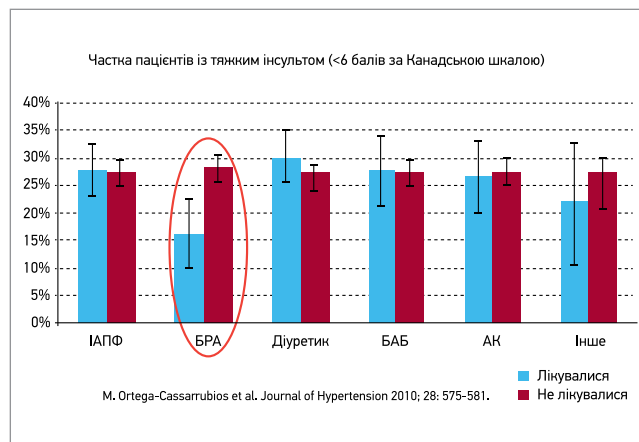


Рис. 2. Зниження частки пацієнтів із тяжким інсультотом (<6 балів за Канадською неврологічною шкалою) при застосуванні БРА

Для профілактики хронічної недостатності мозкового кровообігу та пов'язаної з нею деменції слід обирати АК. Показано, що класичний представник цього класу амлодіпін на 19% знижує ризик розвитку інсульту порівняно з іншими класами антигіпертензивних засобів. Цікаво, що існує безпосередній обернений зв'язок між рівнем АТ у 50 років і станом когнітивних функцій у 70. Це підкреслює важливість ранньої корекції АГ відповідними препаратами. Дослідження демонструють, що АК здатні зменшувати ризик розвитку деменції більш ніж на 50%.

Отже, комбінація валсартан/амлодіпін (**Комбісарт, АТ «Київський вітамінний завод»**) не лише дає змогу знижувати рівень АТ до цільових значень, а й чинить профілактичну дію щодо інсультів і деменції. Проте приблизно в 50% випадків двокомпонентні комбіновані препарати не можуть забезпечити пацієнту досягнення цільового рівня АТ, що зумовлює потребу в призначенні трикомпонентної фіксованої комбінації.

Одним із висновків класичного дослідження ALLHAT є те, що діуретики здатні значно знижувати ризик інсульту, тому додавання до валсартану/амлодіпіну діуретика гідрохлортиазиду (**Комбісарт Н, АТ «Київський вітамінний завод»**) дає змогу додатково підсилити профілактичну дію комбінації щодо виникнення цереброваскулярних катастроф.

Загалом профілактика інсультів розпочинається з базового рівня – модифікації способу життя (боротьба з гіподинамією та шкідливими звичками, здорове харчування); важливим компонентом цієї профілактики є також контроль глікемії. Ще один аспект – контроль АТ з обов'язковим досягненням цільових показників протягом усієї доби, в тому числі вночі та в ранкові години. Остання умова підкреслює важливість вибору препаратів із великою тривалістю дії. Крім антигіпертензивної терапії, зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ передбачає призначення статинів й антиагрегантів (**Магнікор, АТ «Київський вітамінний завод»**). Останніми роками було доведено, що застосування ацетилсаліцилової кислоти виправдане лише для вторинної профілактики серцево-судинних катастроф, оскільки в умовах первинного ризику геморагічних ускладнень у більшості випадків перевищує очікувану користь. Статинотерапія має бути агресивною, особливо за умови дуже високих показників загального холестерину та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності. На жаль, часто лікарі побоюються призначати аторвастатин у дозі 40 мг, розпочинаючи лікування з недостатніх доз. На фармацевтичному ринку України доступний вітчизняний аторвастатин **Лівостор (АТ «Київський вітамінний завод»)**, представлений у вигляді широкого спектра доз (10, 20 і 40 мг), що дає можливість підібрати відповідну дозу для кожного пацієнта та створює умови для хорошої прихильності до лікування.

Поряд із профілактикою деменції та когнітивних розладів слід звертати увагу на запобігання гіпертензивному ураженню нирок. Основні напрями лікування ХХН включають етіотропну, патогенетичну, нефропротекторну й антипротеїнуричну терапію. Необхідно також приділити увагу іншим аспектам лікування. Раннє призначення нефропротекторної терапії здатне відтермінувати початок гемодіалізу на декілька років. Діалізне лікування є надзвичайно обтяжливим і для пацієнта, і для системи охорони здоров'я загалом, тому максимальне відтермінування його початку дуже важливе.

Цільові показники АТ для пацієнтів із ХХН становлять 130-140/70-80 мм рт. ст. Алгоритм лікування АГ при ураженні нирок зазначений у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2018):

крок 1 – подвійна комбінація в одній таблетці (ІАПФ/БРА + АК чи ІАПФ/БРА + тiazидний або петльовий діуретик);

крок 2 – потрібна комбінація (ІАПФ/БРА + АК + діуретик);

крок 3 – сполучення потрібної комбінації зі спіронолактоном (25-50 мг/добу), за непереносимості останнього – з іншим діуретиком, α- чи β-блокатором.

Окрім зазначених комбінацій, за наявності серцевої недостатності, стенокардії, фібриляції передсердь у пацієнтів після інфаркту міокарда, у вагітних або жінок, які планують вагітність, на будь-якому етапі лікування можуть додаватися β-блокатори.

У прогресуванні нефросклерозу ключову роль відіграє гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка спричиняє клубочкову гіпертензію, ішемію тубулоінтерстицію та протеїнуричне ушкодження/ремоделювання, тому базисними медикаментами в лікуванні АГ у пацієнтів із ХХН є ІАПФ/БРА. Механізми нефропротекторної дії препаратів, які блокують РААС, включають усунення клубочкової гіпертензії та гіперфільтрації, ішемії тубулоінтерстицію, зниження протеїнурії, зменшення реабсорбції натрію, пригнічення синтезу запальних цитокінів і профібротичних факторів.

Як зазначено в алгоритмі лікування АГ при ураженні нирок, якщо на тлі терапії трикомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів цільового АТ досягнуто не було, слід додати спіронолактон або інший діуретик. У разі наявності ХХН тактика вибору діуретика залежить від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (табл.).

Таблиця. Призначення діуретиків за резистентної АГ залежно від ШКФ (Mann S., 2011)	
ШКФ	Вибір діуретика
>60 мл/хв/1,73 м ²	Збільшити дозу гідрохлортиазиду до 50 мг; залишити дозу гідрохлортиазиду 25 мг і додати спіронолактон, або амilorид, або еплеренон
45-60 мл/хв/1,73 м ²	Перевести на хлорталідон у дозі 25 мг або індапамід (у комплексі з калійзберігальним діуретиком)
<45 мл/хв/1,73 м ²	Перевести на петльовий діуретик (особливо при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ²); комбінувати петльовий діуретик із тiazидоподібним (якщо ШКФ становить 30-45 мл/хв/1,73 м ²)

Відповідно до результатів дослідження INCLUSIVE, комбінація ірбесартану та гідрохлортиазиду (300/25 мг) дає змогу досягти цільового систолічного АТ у 77%, а цільового діастолічного – у 83% пацієнтів. Варто зауважити, що в дослідженні брали участь пацієнти похилого віку й особи з цукровим діабетом і метаболічним синдромом, а це досить проблематична для лікування категорія хворих. Зазначена антигіпертензивна комбінація представлена вітчизняним препаратом **Ірбетан Н (АТ «Київський вітамінний завод»)**.

Наприкінці виступу І.В. Давидова наголосила на необхідності колегіального прийняття рішень у веденні тяжких пацієнтів і перелічила показання до консультації нефролога: вперше виявлені та підтверджені при повторному обстеженні протеїнурія або альбумінурія класу А3, гематурія після виключення її урологічних причин, зниження ШКФ до рівня <60 мл/хв/1,73 м², підвищення вмісту креатиніну чи сечовини крові, АГ, уперше виявлена у віці до 40 років або понад 60 років, резистентна АГ, порушення концентраційної функції нирок, каналцеві порушення (ніктурія, поліурія, стійке зниження питомої ваги сечі, глюкозурія за нормального рівня глюкози крові).

Підготувала **Лариса Стрільчук**

COVID-19 і дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази: перспективи застосування альфа-ліпоєвої кислоти

Al-Aamri M. G6PD deficiency in the COVID-19 pandemic: «Ghost within Ghost».
Hematol. Oncol. Stem Cell Ther. 2020 Apr 11.

На сьогодні близько 350 млн населення світу страждають на дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ). Доведено, що клітини людини з дефіцитом Г6ФДГ є більш уразливими до інфекцій, зумовлених коронавірусами, ніж клітини з нормальним рівнем цього ферменту. Саме тому ведення таких пацієнтів у час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) може бути доволі непростим завданням.

Зважаючи на сучасні умови, виникла потреба в пошуку ефективного лікування COVID-19. Гідроксихлорохін виявився одним із перших препаратів, який почали застосовувати з цією метою. Слід зауважити, що використання гідроксихлорохіну має низку негативних наслідків для організму внаслідок здатності цього засобу посилювати оксидативний стрес і знижувати рівні глутатіону. Цей факт дає змогу припустити, що призначення гідроксихлорохіну особам із дефіцитом Г6ФДГ, інфікованим COVID-19, може призвести до розвитку масивного гемолізу еритроцитів, а отже, до ще тяжчих ускладнень. У цьому контексті привертає увагу дослідження Y.H. Wu та співавт. (2008), у якому було виявлено властивість альфа-ліпоєвої кислоти зменшувати вразливість Г6ФДГ-дефіцитних клітин. Як наслідок, застосування альфа-ліпоєвої кислоти було запропоновано як один із варіантів терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2.

Отже, існує гостра необхідність подальшого вивчення ефективності застосування альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні осіб із дефіцитом Г6ФДГ, інфікованих COVID-19.

Альфа-ліпоєва кислота в комплексній терапії хворих на COVID-19 у критичному стані

Zhong M. et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Preprints from medRxiv and bioRxiv. 2020 Apr 21. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність і безпеку застосування альфа-ліпоєвої кислоти в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Методи. Одностороннє сліпе рандомізоване контрольоване дослідження було виконано на базі лікарні Цзіньїнтана (м. Ухань, КНР) у період

із лютого по березень 2020 року. У випробування було включено 17 пацієнтів із COVID-19 у критичному стані. Випадковим чином вони були розподілені на 2 групи, одна з яких протягом 7 днів отримувала альфаліпоєву кислоту в дозі 1200 мг/добу у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на день, а інша – плацебо. Крім того, пацієнти кожної групи отримували стандартну терапію. Контроль учасників здійснювався протягом 7 днів лікування, а також до 30-го дня після закінчення курсу терапії. Первинний результат цього дослідження являв собою показник оцінки вираженості органної недостатності (SOFA), вторинний – 30-денну смертність від усіх причин.

Результати. Усього 9 пацієнтів були розподілені до групи плацебо, 8 – до групи, котрій призначали альфа-ліпоєву кислоту. В усіх пацієнтів показники за шкалою SOFA на початку дослідження були аналогічними. Через 7 днів після розпочатого лікування було виявлено зростання показників SOFA від 4,3 до 6,0 балів у пацієнтів групи плацебо та від 3,8 до 4,0 балів у хворих, які застосовували альфа-ліпоєву кислоту ($p=0,36$). Окрім того, рівень 30-денної смертності від усіх причин був нижчим у групі пацієнтів, які приймали альфа-ліпоєву кислоту (3/8; 37,5%) порівняно з хворими, котрі отримували плацебо (7/9; 77,8%; $p=0,09$).

Висновки. Додаткове застосування альфа-ліпоєвої кислоти асоціювалося з меншими показниками SOFA та нижчим рівнем 30-денної смертності від усіх причин. Ефективність застосування альфа-ліпоєвої кислоти в тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 може пояснюватися двома аспектами – її антиоксидантним ефектом і протизапальними властивостями. Утім, обмежена кількість учасників дослідження позначилася на достовірності отриманих результатів. Тому для підтвердження ефективності альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на COVID-19 у критичному стані необхідним є проведення подальших, більш масштабних, досліджень.

Застосування попередників синтезу глутатіону в комплексному лікуванні пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією: огляд 2 клінічних випадків (м. Нью-Йорк, США)

Horowitz R. et al. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia; a report of 2 cases. Elsevier. 2020 Apr 21.

Доведено, що ядерний фактор каппа-бі (NF-κB) відіграє ключову роль в організації системної запальної відповіді. Його активація є необхідною для транскрипції генів великої кількості прозапальних цитокінів, дія котрих лежить в основі патогенезу розвитку ГРДС (Bismarck P. et al., 2009). У доклінічних моделях сепсису та гострого ураження легень, індукованих швидким і масивним збільшенням прозапальних цитокінів й інших медіаторів запалення, було виявлено, що пригнічення активації NF-κB сприяло зростанню рівня виживаності таких хворих.

У цьому огляді проаналізовано досвід додаткового застосування попередників плутатіону, а саме N-ацетилцистеїну й альфа-ліпоєвої кислоти, у 2 пацієнтів із задишкою, що розвинулася на тлі пневмонії, пов'язаної з COVID-19, у котрих ефективність попередньо призначеної антибіотикотерапії була неоднозначною. Так, окрім основного лікування, цим хворим було додатково перорально призначено N-ацетилцистеїн у дозі 600 мг двічі на добу й альфа-ліпоєву кислоту в дозі 600 мг двічі на добу. У результаті було виявлено, що така терапія значно зменшувала симптоми задишки та покращувала загальний стан, що було відзначено пацієнтами вже через годину після прийому досліджуваних препаратів.

Результати багатьох досліджень свідчать, що N-ацетилцистеїн та альфа-ліпоєва кислота можуть знижувати передачу сигналів й активність NF-κB. Так, за даними Q. Zhang і співавт. (2018), пероральне призначення N-ацетилцистеїну в дозі від 1200 до 2400 мг/добу у хворих на позагоспітальну пневмонію зменшувало запальне ураження легеневої тканини. Варто також відзначити й раніше опубліковані дані щодо ефективності застосування N-ацетилцистеїну під час лікування пацієнтів із ГРДС. Так, у дослідженні G. Bernard і співавт. (1990) було виявлено, що N-ацетилцистеїну властиво підвищувати рівень глутатіону в плазмі крові й еритроцитах хворих із ГРДС. Окрім того, на тлі такої терапії спостерігалася позитивна динаміка основних клінічних показників, що проявлялася збільшенням насиченості крові киснем, покращенням еластичності легеневої тканини й усуненням набряку легень.

Підкреслено також роль альфа-ліпоєвої кислоти як речовини з потужними антиоксидантними властивостями. Так, у дослідженні W. Zhang і співавт. (2001) альфа-ліпоєва кислота продемонструвала здатність пригнічувати запальні процеси в дихальних шляхах. Окрім того, їй притаманно підвищувати синтез глутатіону та знижувати експресію NF- κ B (Shay K. et al., 2009). Цей факт також дає змогу припустити перспективу використання альфа-ліпоєвої кислоти в профілактиці гіперцитокінемії та пов'язаних із нею ускладнень.

Отже, зважаючи на вищенаведені дані, застосування попередників синтезу глутатіону – N-ацетилцистеїну й альфа-ліпоєвої кислоти – може

ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТА НАДІЙНИЙ СОЮЗНИК ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ

ЕВКАБАЛ®

САШЕ

ПОПЕРЕДИТИ РОЗВИТОК ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ

- САШЕ 600мг
з 14 років та дорослим
- САШЕ 200мг
з 6 років та дорослим

ПОТУЖНИЙ МУКОЛІТИК З ВИРАЖЕНИМИ АНТИОКСИДАНТНИМИ ТА ПНЕВМОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕВКАБАЛ САШЕ. Склад: діюча речовина: 1 саше містить ацетиlstейну 200 мг або 600 мг. Лікарська форма. Порошок для орального розчину. Фармакологічна група. Муколitічний засіб. Код ATC R05 SB01. Показання. Лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегонної системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращення його відокремлення та відсмоктування. Протипоказання. Відомо гіперчутливість до ацетиlstейну або будь-якої допоміжних речовин. Вартозна хвороба шлунка га дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровотечами, легенева кровотока. Дитячий вік до 6 років (для ЕВКАБАЛ 200 саше), до 14 років (для ЕВКАБАЛ 600 саше). Спосіб застосування та дози. Приймають після їди розчинивши у теплій воді, соку або чайній ложці чаю. Термін зберігання хронічних захворювань астмею, алергічного характеру та передбачаючи заборонування застосувати < 2 роки. Якщо не розчинено наліве, дітям від 6 до 14 років 400 мг ацетиlstейну на день, дорослим та підліткам віком від 14 років 400-600 мг ацетиlstейну на день. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Підприємство ГФХ, Новаграде 82, 40721 Тольдор, Німеччина. Завантажено. Еспарма ГФХ, Бінсфельдер Штрассе 1, 39171 Зольдацель, Німеччина. За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Евкбал 200 саше РЛ UA16272/01/01 та Евкбал 600 саше РЛ UA16272/01/02. Назва МЗЗ №1049 від 04.03.2017

esparma®
www.esparma.com.ua

бути потенційно новим підходом у терапії пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією. Це пояснюється здатністю зазначених лікарських засобів блокувати NF-κB і, відповідно, запобігати розвитку цитокінового шторму та ГРДС.

Імовірна ефективність застосування N-ацетилцистеїну в запобіганні розвитку цитокінового шторму та ГРДС у хворих на COVID-19

Assimakopoulos S. N-acetyl-cysteine may prevent COVID-19-associated cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. Elsevier. 2020 Apr 22.

Попередній досвід клінічних досліджень свідчить, що в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 може спостерігатися розвиток так званого цитокінового шторму, котрий є ключовою причиною розвитку поліорганної недостатності та зростання смертності. Виникнення цього рідкісного явища насамперед пов'язане зі зростанням рівнів інтерлейкіну (ІЛ) 2, ІЛ-7, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, інтерферон-γ індуцибельного білка-10, моноцитарного хемотаксичного білка-1, макрофагального білка запалення (MIP) 1α та фактора некрозу пухлини (ФНП).

N-ацетилцистеїн є добре вивченим муколітичним засобом, який знайшов широке використання в лікуванні захворювань дихальних шляхів. Він є попередником глутатіону й, окрім відхаркувальної та муколітичної дії, має потужні антиоксидантні властивості. N-ацетилцистеїн може пригнічувати активні форми кисню та, відповідно, запобігати активації важливих редокс-чутливих транскрипційних факторів, а саме NF-κB. Останній координує експресію генів прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП – медіаторів, які відіграють ключову роль у виникненні цитокінового шторму та пов'язаного з ним ГРДС.

Виявлено, що пероральне застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200 мг/добу в комплексному лікуванні патології органів дихання запобігає розвитку загострення хронічного обструктивного захворювання легень (Sanguinetti С., 2015). Окрім того, результати нещодавнього дослідження за участю хворих на позагоспітальну пневмонію свідчать про те, що додаткове застосування такої самої дози N-ацетилцистеїну пригнічувало оксидативний стрес і покращувало імунну відповідь. Слід також відзначити й позитивний терапевтичний вплив при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаний із пригніченням експресії ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП у клітинах альвеолярного типу II, інфікованих вірусом грипу А й В та респіраторно-синцитіальним вірусом (Mata M. et al., 2011).

Результати наведених досліджень дають підстави вважати, що пероральне застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200 мг/добу в стандартному лікуванні пацієнтів із COVID-19 може запобігти розвитку цитокінового шторму та ГРДС. Утім, випробувань, які підтверджували би цю гіпотезу, дотепер не проведено. Це зумовлює гостру необхідність подальшого вивчення ефективності застосування N-ацетилцистеїну у хворих на COVID-19.

Підготувала Лілія Нестеровська

ДОВІДКА «ЗУ»

У клінічній практиці вітчизняних спеціалістів уже багато років широко застосовується препарат альфа-ліпоєвої кислоти ЕСПА-ЛІПОН виробництва компанії esparma GmbH (Німеччина). Компанія динамічно розвивається та вивела на фармацевтичний ринок України новий препарат ацетилцистеїну ЕВКАБАЛ САШЕ. Чому саме зараз варто звернути увагу на ці препарати? Діючі речовини препаратів – альфа-ліпоєва кислота й ацетилцистеїн – добре вивчені, мають колосальний позитивний досвід застосування в клініці, характеризуються сприятливим профілем безпеки, їхня ефективність доведена ґрунтовною доказовою базою, і при цьому вони демонструють далекоглядні перспективи застосовування в аспекті мультидисциплінарного підходу до лікування завдяки своїм доведеним антиоксидантним властивостям.

ЕСПА-ЛІПОН, що є універсальним антиоксидантом, органопротектором і детоксикантом із доведеним широким терапевтичним потенціалом і високим профілем безпеки, зв'язує вільні радикали та відновлює ендogenous глутатіон. ЕВКАБАЛ САШЕ як вискооефективний муколітичний засіб має значні антиоксидантні та пневмопротекторні властивості, є попередником найважливішого компонента антиоксидантної системи – глутатіону. До того ж він є єдиним офіційно затвердженим антидотом при гострих отруєннях парацетамолом. Окрім того, препарати ЕСПА-ЛІПОН та ЕВКАБАЛ САШЕ, відповідаючи суворим європейським стандартам GMP, здатні зробити лікування в нашій країні ще більш якісним і доступним для кожного пацієнта.

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.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.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Свідоцтво KB № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86
Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати..... +380 (44) 364-40-28

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 18.05.2020.
Замовлення № 623117. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

Міждисциплінарний досвід застосування сучасних антигістамінних препаратів: чому саме біластин?

При таких поширених алергічних захворюваннях, як алергічний риніт (АР) і кропив'янка, рутинною практикою є призначення антигістамінних препаратів (АГП). Ця група лікарських засобів має тривалу історію розроблення та впровадження в клінічну практику: першими в 40-х роках ХХ століття з'явилися АГП 1-го покоління, котрі попри виражений антигістамінний ефект згодом почали викликати в лікарів певні побоювання через притаманні їм седативні ефекти, як-от сонливість удень, порушення здатності до навчання, сповільнення реагування під час керування автотранспортом, а також зниження уважності та працездатності (Church M. et al., 2010; Sussman G. et al., 2015; Staevska M. et al., 2014). Крім того, вони мали досить низьку специфічність щодо H_1 -рецепторів гістаміну, через що часто спричиняли зумовлені впливом на М-холінорецептори холінергічні ефекти, такі як сухість у роті, затримка сечі, тахікардія тощо (Yanai K. et al., 2011, 2017; Kawauchi H. et al., 2019). З метою усунення зазначених недоліків у 80-х роках ХХ століття були синтезовані та впроваджені в практику перші представники АГП 2-го покоління, ключовими відмінностями яких від попередників стали ліпофобність і мінімальна здатність долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і чинити седативний ефект.

Окрім кардинально покращеного профілю безпеки та переносимості, вкрай важливими клінічними перевагами АГП 2-го покоління, безперечно, стали більша тривалість дії (а отже, й можливість прийому 1 р/добу), наявність умов для проведення тривалих курсів безперервного лікування, вплив на пізню фазу алергічної відповіді та додаткові проти-запальні властивості. Саме тому АГП 2-го покоління наразі рекомендовані для застосування як препарати першої лінії в лікуванні АР і кропив'янки в сучасних настановах провідних експертних організацій, зокрема в рекомендаціях міжнародної робочої групи Ініціативи BOOЗ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) з лікування АР (Brozek J. et al., 2017) і в консенсусних рекомендаціях із лікування кропив'янки, виданих Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI), Глобальною європейською мережею з алергії та астми (GA2LEN), Європейським дерматологічним форумом (EDF) і Всесвітньою організацією з вивчення алергії (WAO) (Zuberbier T. et al., 2018). Застосування неседативних АГП 2-го покоління в цих документах має статус сильної рекомендації, що обґрунтована доказовими даними високої якості.

Проте при ретельному розгляді група АГП 2-го покоління не є однорідною. Ці препарати мають відмінності не тільки в хімічній структурі й даті появи на фармацевтичному ринку, але й у певних фармакологічних характеристиках: швидкості та тривалості дії, метаболізмі, спорідненості та специфічності щодо H_1 -рецепторів гістаміну, профілі небажаних явищ тощо. Наприклад, цетиризин може спричиняти сонливість в окремих осіб, фексофенадин має відносно коротку тривалість дії та може потребувати прийому 2 р/добу, а лоратадин, дезлоратадин і рупатадин екстенсивно метаболізуються в печінці за допомогою групи ферментів системи цитохрому Р450 (Church M., Church D., 2013; Kuna P. et al., 2009; Lynde C. et al., 2020). З-поміж сучасних АГП 2-го покоління особливе місце посідає біластин – принципово новий препарат, який за своєю хімічною структурою не є ані метаболітом, ані похідним уже відомих засобів цієї групи. Біластин характеризується досить швидким початком дії після перорального прийому (протягом 1 год) і стійким терапевтичним ефектом, який зберігається впродовж 24 год (Farre M. et al., 2014; Garcia-Gea C. et al., 2008; Sadaba B. et al., 2013; Church M., Labeaga L., 2017; Kawauchi H. et al., 2019). Біластин практично не метаболізується в людському організмі (виводиться із сечею та калом у незміненішому вигляді) та не взаємодіє з цитохромом Р450 (Garcia-Gea C. et al., 2008; Sadaba B. et al., 2013), тому пацієнтам із порушеннями функції печінки

не потрібна корекція його дози. У дослідженнях in vitro було встановлено, що біластин характеризується високою селективністю щодо H_1 -рецепторів і відсутністю взаємодії з іншими рецепторами (зокрема, із серотоніновими рецепторами, мускариновими M_3 -рецепторами, адренорецепторами та H_2 - й H_3 -рецепторами) (Corcostegui R. et al., 2005). Для лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в підлітків віком >12 років і в дорослих біластин рекомендується призначати в дозі 20 мг (1 таблетка) перорально 1 р/добу; оскільки він не проникає крізь ГЕБ, то при застосуванні в дозі 20 мг/добу не впливає на функціонування та здатність керувати автотранспортом, не потенціює ефекти алкоголю й лоразепаму (Farre M. et al., 2014; Garcia-Gea C. et al., 2008; Valk P. et al., 2016). У клінічних дослідженнях, під час яких біластин застосовували в дозі, що була вдвічі більшою за рекомендовану терапевтичну добу (40 мг), він не впливав на психомоторні функції та здатність керувати автомобілем при проведенні спеціальних тестів (Garcia-Gea C. et al., 2008; Conen S. et al., 2008).

У медичних базах даних (EMBASE, MEDLINE, CINAHL, PubMed, The Cochrane Library, RCP Guidelines Database, DARE) наразі накопичено достатньо інформації щодо фармакологічних досліджень і клінічної доказової бази, котра обґрунтовує застосування біластину при алергічних захворюваннях. Його ефективність при сезонному та ціло-річному АР була переконливо підтверджена в клінічних

РЕАЛЬНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

У 2020 році канадські вчені (Lynde C. et al., 2020) на сторінках Journal of Drugs in Dermatology оприлюднили перші результати проекту з вивчення ролі та місця біластину в реальній клінічній практиці (Multidisciplinary Real-World Experience With Bilastine, a Second Generation Antihistamine), що наразі триває та присвячений оцінці ефективності цього препарату в пацієнтів із сезонним і цілорічним АР, хронічною й індукованою кропив'янкою, а також при уртикарному васкуліті та свербезі, зумовленому атопічним дерматитом. У рамках цього проекту доказові дані, наведені в науковій літературі, поєднуються з аналізом цілої низки реальних клінічних випадків, які демонструють переваги призначення біластину в конкретних (часто складних) клінічних ситуаціях, з якими стикаються алергологи та дерматологи. Деякі з них наведені в таблиці.

дослідженнях, під час яких цей препарат порівнювали з плацебо або іншими АГП (Kuna P. et al., 2009; Bachert C. et al., 2009; Okubo K. et al., 2017). Так, у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні Р. Kuna та співавт. (2009), проведеному за участю пацієнтів із сезонним АР, порівнювали ефективність і безпеку біластину в дозі 20 мг/добу, цетиризину – 10 мг/добу та плацебо. При зіставній ефективності зменшення вираженості симптоматики біластин продемонстрував достовірно меншу частоту сонливості та стомлюваності порівняно з цетиризином. Додаткове багатоцентрове дослідження оцінювало біластин (20 мг), дезлоратадин (5 мг) і плацебо в 721 пацієнта із сезонним АР (Bachert C. et al., 2009). Через 14 днів лікування спостеріглося достовірне зменшення назальних та інших симптомів на тлі лікування біластином порівняно з плацебо.

Біластин оцінювали під час багатьох клінічних досліджень за участю пацієнтів із хронічною кропив'янкою (Krause K. et al., 2013; Serra E. et al., 2019; Weller K. et al., 2018; Yagami A. et al., 2018; Zuberbier T. et al., 2010). У подвійному сліпому контрольованому клінічному дослідженні було встановлено, що біластин зменшував загальну вираженість симптомів уже на другу добу лікування, а також характеризувався профілем безпеки, зіставним із таким у плацебо (Zuberbier T. et al., 2010). Під час відкритого одноцентрового дослідження довготривале лікування біластином продемонструвало стійкість терапевтичного ефекту (достовірне зменшення висипу та свербезу) протягом 52 тиж застосування препарату, що засвідчило відсутність розвитку тахіфілаксії. Препарат добре переносився, а частота повідомлень про виникнення сонливості була аналогічною їх частоті в разі прийому плацебо (Yagami A. et al., 2018). Також нещодавно були продемонстровані принципова можливість і безпека підвищення дози біластину в 2-3 рази (до 40-80 мг/добу) в пацієнтів із рефрактерною до стандартного лікування хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) і холодовою контактною кропив'янкою (Church M., Labeaga L., 2017).

Висновки

Хоча сьогодні в розпорядженні лікарів є одразу декілька АГП 2-го покоління, повсякденна клінічна практика щоразу ставить питання про те, який саме з них слід обрати для ефективного та безпечного лікування алергічного захворювання в конкретного пацієнта. При лікуванні АР і кропив'янки в пацієнтів віком >12 років оптимальним вибором може бути призначення біластину (в Україні цей препарат доступний під торговою назвою Ніксар), який ефективно усуває симптоми цих захворювань і добре переноситься за умови тривалого застосування. Біластин об'єктивно відповідає більшості характеристик ідеального АГП, висвітлених у рекомендаціях ARIA: потужна й селективна активність на рівні H_1 -рецепторів, швидкий початок дії та значна її тривалість, а також доведена ефективність при цілорічному й сезонному АР. До сприятливих властивостей біластину, безумовно, належать відсутність взаємодії із системою цитохрому Р450, антихолінергічної активності, здатності спричиняти седацію, когнітивні чи психомоторні порушення, а також небажані явища з боку серцево-судинної системи та тахіфілаксію. Висока клінічна ефективність біластину, що продемонстрована не тільки в клінічних дослідженнях, а й в умовах реальної клінічної практики, є основою для його широкого застосування як препарату для стартового лікування й альтернативного потужного засобу в разі недостатньої ефективності чи розвитку небажаних явищ попередньо призначених інших АГП.

Підготувала Інга Боброва



Таблиця. Клінічні випадки, що демонструють ефективність застосування біластину при АР і ХСК (Lynde C. et al., 2020)

Опис клінічного випадку	Попереднє лікування	Причина вибору біластину	Лікування	Період подальшого спостереження та висновки
21-річна дівчина з цілорічним АР, яка скаржилася на ринорею, чхання та закладеність носа, а також очні симптоми. Крім того, пацієнтка відзначала задишку при фізичних навантаженнях, слабкість, відчуття нестачі енергії та труднощі з концентрацією уваги. Попереднє алергологічне обстеження виявило алергію до кліщів домашнього пилу. При обстеженні помічено збільшення та блідість носових раковин, назальних поліпів немає. Помітне почервоніння кон'юнктиви	Приймаючи безрецептурні АГП у режимі «за потреби», пацієнтка відчувала седацію, проте була задоволена ефектом. Спробувала застосовувати назальні стероїди, але припинила лікування ними через локальне подразнення слизової оболонки носа (відчуття печіння та кровотеча)	Опубліковані дані щодо його ефективності та високого профілю безпеки, відсутність впливу на центральну нервову систему й мінімальний потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами	Біластин 20 мг 1 р/добу. Пацієнтка відзначила істотне покращення стану, зменшення назальних і зникнення очних симптомів. Препарат добре переносився	Доцільно розглянути лікування біластином у дозі 20 мг/добу до зникнення всіх симптомів. Зазвичай для цього потрібно від 1-2 до 6 міс
19-річна дівчина з ХСК і дерматографізмом, що інколи супроводжувалися припуханням губ. Симптоми з'явилися 2 міс тому після тривалого навчального навантаження та частих вірусних інфекцій. Свербіж заважав навчанню й порушував сон, а вживані препарати спричиняли стомлюваність. При появі висипу та набряку соромилася виходити з дому, після зникнення висипу шкіра залишалася чутливою до натирання	Цетиризин 20 мг уранці та дифенгідрамін 50 мг на ніч. Двічі знадобилося застосування преднізолону	Через його ефективність і мінімальну седацію	Біластин 20 мг 2 р/добу. Пацієнтка отримала інструкції щодо припинення прийому препарату після повного зникнення симптомів	Зменшилися кількість пухирів, а також набряк і свербіж. Покращився сон, відновилася здатність до навчання
12-річний хлопчик, у якого 8 міс тому стала щодня з'являтися кропив'янка та періодично – ангіоневротичний набряк (у ділянці губ та очей)	Застосовувався дезлоратадин, проте покращення було мінімальним. Біластин у дозі 20 мг 1 р/добу був призначений лікарем загальної практики за 3 міс до звернення в клініку	Попереднє лікування дезлоратадином не було успішним	Прийом біластину в дозі 20 мг 1 р/добу протягом 3 міс зумовив значне покращення: симптоми стали не такими інтенсивними та швидше зникли, наразі загострення виникають 1-3 р/тиж. Дозу збільшили до 20 мг 1 або 2 р/добу. Стан та якість життя покращилися	Практично повна відсутність симптомів протягом 2 міс (легке припухання приблизно 2 р/міс). Для запобігання цим симптомам було поновлено прийом біластину (20 мг 1 або 2 р/добу). Біластин добре переносився та не спричиняв жодних побічних реакцій

M.B. Bridgeman, США

Подолання бар'єрів на шляху до застосування інтраназальних кортикостероїдів у пацієнтів із неконтрольованим алергічним ринітом

Алергічний риніт (АР) спричиняє виникнення різноманітних клінічних симптомів, серед яких – закладеність носа, чхання, ринорея, синдром постназального стікання слизу задньою стінкою глотки, свербіння носа й очей і слюзотеча [1]. Класифікація АР ґрунтується на аналізі патерну захворювання (сезонний, цілорічний або епізодичний АР), частоті виникнення симптомів (інтермітувальний або персистентний) та їх тяжкості (легкий, середньотяжкий, тяжкий перебіг) [1, 2]. Серед пацієнтів, які самостійно повідомляли про наявність назальних симптомів [3], річний показник поширеності АР оцінювався на рівні 30%, що відповідає приблизно 90 млн осіб у США. При цьому привертає увагу той факт, що лише 22% учасників цього дослідження повідомили про встановлений лікарем діагноз АР. Це свідчить про те, що досить часто хворі практикують самолікування без відповідного нагляду з боку медичних працівників.

Національні опитування, що оцінювали тягар хвороби в пацієнтів з АР, виявили: приблизно 3/4 усіх респондентів оцінюють закладеність носа як дуже чи вкрай дискомфортний симптом [4, 5]. Інші симптоми, що зумовлюють виражений дискомфорт, включали ринорею (69% респондентів), почервоніння очей та їх свербіння (60%), а також постназальне стікання слизу задньою стінкою глотки (65%) [4, 5].

Як і в загальній популяції осіб з алергічною патологією, більшість симптомів алергії в дітей і підлітків пов'язані саме з АР [3]. Профіль симптомів АР у дітей аналогічний такому в дорослих: як діти, так і їхні батьки назвали саме закладеність носа найчастішим і суб'єктивно найбільш дискомфортним симптомом [6]. Під час проведеного в США опитування щодо алергії в дітей (Pediatric Allergies in America Survey) [6] батьки дітей з АР повідомляли про зниження продуктивності занять у школі та вдома на 30% в періоди, коли симптоми алергії досягали максимальної вираженості. У дітей з алергічними захворюваннями також відзначалася достовірно більша ймовірність пропуску шкільних занять і суспільних заходів порівняно з дітьми без алергії (p<0,001).

Закладеність носа й інші симптоми алергії істотно впливають на якість життя, працездатність, якість сну, здатність виконувати повсякденні завдання та збільшують витрати на медичне обслуговування, особливо якщо вони є неконтрольованими [7-12]. Наприклад, особи, котрі працюють, повідомляли, що їхня працездатність знижувалася приблизно на 25% у ті дні, коли симптоми були найгіршими [4, 5].

Патофізіологія АР

АР спричинений IgE-опосередкованими відповідями на вдихувані алергени, котрі є тригерами низки імунологічних і біохімічних подій, які зумовлюють характерні для цього захворювання симптоми (рис. 1) [14].

Процес алергічної сенсibilізації включає захоплення алергенів антигенпрезентувальними клітинами в слизовій оболонці носа, їх подальшу презентацію іншим клітинам імунної відповіді та продукцію алергеноспецифічних IgE.

IgE зв'язуються з високоафінними FcεRI-рецепторами на поверхні назальних мастоцитів і циркулювальних базофілів, сенсibilізуючи їх у такий спосіб до причинного алергену, але поки що не викликаючи будь-яких симптомів [14-16]. При повторному впливі причинний алерген розпізнається IgE на сенсibilізованих мастоцитах і базофілах, які індукують ранні та пізні імунні відповіді, що зумовлюють виникнення симптоматики АР. Протягом декількох хвилин взаємодія «алерген-IgE» спричиняє дегрануляцію сенсibilізованих клітин, що призводить до вивільнення/продукції медіаторів (у т. ч. гістаміну, триптази, лейкотрієнів і простагландинів). Гістамін активує H₁-рецептори на чутливих нервових закінченнях, зумовлюючи чхання та назальну секрецію, а також H₁- та H₂-рецептори на кровоносних судинах слизової оболонки, що викликає закладеність носа. Лейкотрієни діють на рецептори, розташовані на кровоносних судинах і слизових залозах, індукуючи закладеність носа та секрецію слизу. Симптоми, спричинені цією реакцією

негайної гіперчутливості, в типових випадках тривають близько 1 год та згодом зникають [14, 15]. Приблизно в 50% пацієнтів з АР потім розвивається пізня фаза імунної відповіді, що може тривати протягом кількох годин після дії алергену [14]. Пізня фаза імунної відповіді характеризується міграцією й активацією багатьох клітин запалення, в т. ч. Т-лімфоцитів, еозинофілів, базофілів, нейтрофілів і моноцитів, а також збільшенням кількості мастоцитів у підслизовому шарі оболонки носа та в назальному епітелії; при цьому вважається, що цей процес зумовлений цитокінами та хемокінами, котрі вивільняються шляхом локальної активації Th2-клітин. Закладеність носа є найбільш вираженим симптомом упродовж пізньої фази імунної відповіді [14-16].

АР можна класифікувати як інтермітувальний (≤4 днів/тиж або ≤4 тиж/рік) або персистентний (>4 днів/тиж і >4 тиж/рік); легкий (нормальний сон, відсутність порушень повсякденної діяльності, нормальна робота та шкільне навчання, а також відсутність дискомфортних симптомів) або середньотяжкий і тяжкий (порушення сну, повсякденної діяльності, роботи та шкільного навчання, наявність дискомфортних симптомів) [2]. Симптоми АР також можна класифікувати залежно від їх часового патерну як сезонні, цілорічні або епізодичні (наприклад, після впливу алергенів домашніх тварин) [1]. Ці класифікації здатні допомогти виявити найоптимальніші варіанти лікування на основі індивідуального підходу.

Огляд сучасних рекомендацій щодо лікування АР

Для лікування АР на сьогодні існує багато лікарських засобів різних фармакологічних класів. Щоби полегшити вибір належної схеми терапії кожного пацієнта, декілька професійних організацій видали свої практичні настанови, як-от: рекомендації робочої групи ARIA (АР і його вплив на перебіг бронхіальної астми) [2, 17], Американської академії з вивчення

алергії, астми й імунології (AAAAI) й Американського коледжу алергологів, фахівців із бронхіальної астми й імунологів (ACAAI) [18], Американської академії оториноларингології та хірургії голови та шиї (AAO-HNSF) [1].

У кожній із цих практичних настанов визнано, що інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) є найефективнішим класом лікарських засобів для контролю симптомів АР (табл. 1) [1, 2, 18].

Висока ефективність ІНКС зумовлена їх здатністю модулювати патофізіологію АР, у т. ч. вивільнення численних медіаторів і цитокінів, а також міграцію клітин та інфільтрацію слизової оболонки носа активованими запальними клітинами [1]. Отже, ІНКС є ефективними в послабленні симптомів як ранньої, так і пізньої фази імунної реакції, включаючи закладеність носа та назальну гіперреактивність. Дія цих препаратів зазвичай розвивається впродовж 12 год після застосування, проте може початися вже через 3-4 год [18]. Для досягнення максимальної ефективності може знадобитися постійне щоденне використання ІНКС; хоча дозування ІНКС у режимі «за потреби» є менш ефективним, аніж безперервне дозування, воно може бути прийнятним варіантом лікування для деяких пацієнтів з інтермітувальними симптомами [1]. Локальні побічні ефекти ІНКС включають подразнення/сухість слизової оболонки носа, носову кровотечу, порушення нюху та смаку, перфорацію носової перетинки. Проте вони можуть бути мінімізовані в разі дотримання належної техніки застосування препарату. Загалом ІНКС другого покоління (мометазону фураат, флутиказону пропіонат, циклесонід і флутиказону фураат) мають дуже низьку (<1%) системну біодоступність, яка зумовлює обмеження ризику виникнення клінічно значущих побічних ефектів [24].

Комбінована терапія може рекомендуватися тоді, коли монотерапія тим чи іншим препаратом не дає змоги адекватно контролювати симптоми АР [1]. У пацієнтів, які вже отримують ІНКС, можуть бути додані інтраназальні АГП або здійснено перехід на терапію препаратом, який містить їх комбінацію (наприклад, азеластин / флутиказону пропіонат). Тимчасове додавання інтраназального деконгестанту (приміром, оксиметазоліну) в разі обмеження його використання лише 3-5 днями, щоб уникнути «рикошетної» закладеності носа, демонструє інший терапевтичний підхід [1, 17]. Пероральні АГП або АЛТР не варто додавати до терапії ІНКС,

Продовження на стор. 12.

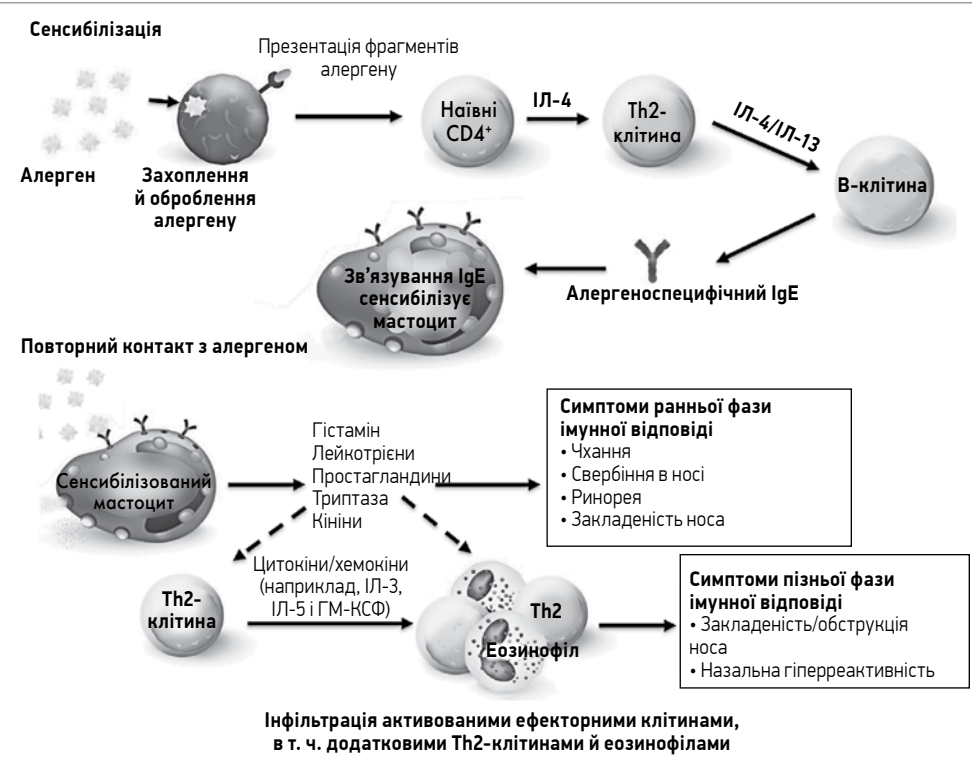


Рис. 1. Патогенетичні ланки, що призводять до появи симптомів АР (Sin B., Togias A., 2011)

Примітки: ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор; IgE – імуноглобулін Е; IL – інтерлейкін; Th2 – Т-хелпер 2 типу.

Таблиця 1. Зіставна ефективність різних класів лікарських засобів залежно від їх впливу на симптоми АР, їх частоту та ступінь тяжкості (Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y. et al., 2015)

Параметр	ІНКС	Пероральні АГП	Інтраназальні АГП	АЛТР
Симптоми				
Закладеність носа	+++	+	++	+
Ринорея	+++	++	++	+
Чхання	+++	++	++	+
Свербіння в носі	+++	++	++	+
Частота симптомів				
Інтермітувальна	++	++	++	-
Персистентна	++	+	+	±
Тяжкість симптомів				
Легкі	++	+	++	±
Тяжкі	++	-	+	-

Примітки: АГП – антигістамінні препарати; АЛТР – антагоністи лейкотрієнових рецепторів; для кожного класу лікарських засобів символ «+» позначає зіставну ефективність (+++ – найефективніший) щодо різноманітних симптомів і його відносну роль у лікуванні (++ – найвища рекомендація) на основі частоти та тяжкості симптомів.

M.B. Bridgeman, США

Подолання бар'єрів на шляху до застосування інтраназальних кортикостероїдів у пацієнтів із неконтрольованим алергічним ринітом

Продовження. Початок на стор. 11.

оскільки клінічні дослідження не показали переваги цих комбінацій. Варіанти для пацієнтів, які вже застосовують пероральний АГП, включають перехід на використання ІНКС або інтраназального АГП. Окрім того, ІНКС не варто додавати до пероральних АГП, адже клінічні дослідження не продемонстрували переваги комбінації цих засобів порівняно з монотерапією ІНКС [1]. У пацієнтів, які не досягають адекватного контролю перебігу захворювання при застосуванні інтраназального АГП, додавання ІНКС є єдиним рекомендованим терапевтичним варіантом згідно з доступними на сьогодні доказовими даними.

Алергеноспецифічна імунотерапія має бути розглянута в пацієнтів, які не досягають адекватної відповіді на лікування доступними засобами фармакотерапії [1, 18]. Мета застосування цього підходу полягає в підвищенні імунної толерантності шляхом повторного контрольованого впливу причинного алергену (або алергенів); він може бути розглянутий у пацієнтів із персистенцією симптомів, незважаючи на фармакотерапію [1].

Бар'єри на шляху до застосування ІНКС

Хоча сучасні практичні настанови визнають, що ІНКС є найефективнішими препаратами, котрі доступні нині для лікування АР, масштабне онлайн-опитування виявило, що лише 30% пацієнтів у США з тяжкою закладеністю носа фактично отримують терапію ІНКС [7]. Однак важливо зауважити, що це опитування було проведено ще 2004 р., тобто за 10 років до появи першого безрецептурного препарату на основі ІНКС і видання сучасних рекомендацій із лікування АР. На сьогодні

Загальні інструкції для пацієнтів щодо застосування спреїв, які містять ІНКС

- Вимийте руки перед використанням препарату та після нього.
- Обережно очистіть носові ходи перед застосуванням засобу.
- Заповніть насос і підготуйте флакон згідно з інструкцією для медичного використання препарату.
- Обережно вставте наконечник розпилювача в одну ніздрю (див. рис. 2). Спрямуйте наконечник у напрямі від назальної перетинки (в напрямі задньої чи бокової частини носа), щоб уникнути її випадкового ушкодження.
- Натисніть на один бік носа пальцем, щоб закрити ту ніздрю, в яку не впорскується засіб.
- Активуйте спрей відповідно до вказівок інструкції для медичного застосування препарату під час вдиху та видихніть через рот.
- Повторно виконайте ці кроки з іншою ніздрею.
- Щойно рекомендовану кількість упорскувань було зроблено в кожну ніздрю, протріть наконечник спрею чистою сухою тканиною та закрийте кришку.



Рис. 2. Загальні інструкції щодо застосування назальних спреїв на основі ІНКС (Krinsky D.L., Ferreri S.P., Hemstreet B.A. et al., 2015)

на фармацевтичному ринку наявна достатня кількість препаратів, які містять різні ІНКС; загалом вони зіставні за своєю ефективністю та безпекою [19-23, 28-33].

Суб'єктивне сприйняття пацієнтів, їхні переконання й уподобання, а також характеристики різних лікарських засобів та їх вартість можуть бути бар'єрами для початку терапії ІНКС і формування належної прихильності до неї.

Про побоювання через можливе виникнення побічних ефектів пацієнти з АР повідомляли частіше щодо ІНКС, ніж стосовно пероральних АГП (48 проти 33%). Найчастішими конкретними побоюваннями при застосуванні ІНКС були звикання (тобто втрата відповіді через часте застосування), ушкодження слизової оболонки та побічні ефекти з боку інших органів, тоді як у разі використання пероральних АГП – виникнення стомлюваності [34]. В іншому опитуванні лише

незначна частка респондентів вважала, що ІНКС небезпечні, проте більшість учасників не використовували ІНКС через побоювання втрати їх ефективності унаслідок надмірного використання [35].

На прихильність пацієнта до лікування ІНКС можуть впливати й сенсорні характеристики інтраназального спрею, зокрема його запах, безпосередній смак, післясмак, стікання препарату стінкою глотки, витікання препарату з носа, печіння та відчуття наявності спрею в носі та глотці.

Серед осіб з АР, які лікувалися в клініках алергології й імунології [36], віддання переваги ІНКС зменшувалося зі збільшенням інтенсивності кожної з таких сенсорних характеристик; було встановлено, що найважливішими властивостями є післясмак, безпосередній смак, стікання препарату стінкою глотки та його витікання з носа. Цікаво, що 77% респондентів зазначили, що могли би дотримуватися

щоденного режиму лікування протягом 3 міс, якби ІНКС мали мінімальний ступінь вираженості кожної сенсорної характеристики; при цьому лише 4% учасників – у випадку, якби застосовувалися ІНКС із помірно інтенсивністю сенсорних характеристик ($p < 0,01$) [36]. До того ж пацієнти вказали на готовність сплачувати більше за препарат, який давав би змогу уникнути вказаних сенсорних недоліків спреїв на основі ІНКС, особливо післясмаку, стікання препарату стінкою глотки та витікання з носа [37].

Численні дослідження сенсорного сприйняття та переваг, які пацієнти віддавали препаратам на основі ІНКС (табл. 2) [38-46], продемонстрували, що хворі можуть визначати значущі відмінності в сенсорних характеристиках і через це віддавати першість одному препарату перед іншим.

На сьогодні на фармацевтичному ринку є декілька препаратів на основі ІНКС, які відрізняються за складом, кількістю розпилення, які необхідно зробити для отримання однієї дози, віковим діапазоном дозволеного застосування та частотою дозування. Характеристики назальних спреїв можуть впливати на вподобання пацієнтів. Допоміжні речовини та консерванти, що входять до складу назальних спреїв, можуть подразнювати слизову оболонку носа, впливаючи на ступінь комфорту при використанні препарату, а також мати неприємний запах або смак. Лікарські форми, що містять фенілетилловий спирт, можуть мати сильний запах [43] і викликати відчуття сухості після застосування [46]. Форми випуску, до складу котрих входить бензалконію хлорид як консервант, можуть мати гіркий смак [43]. При цьому лікарські форми, що забезпечують доставку менших об'ємів препарату, меншою мірою спричиняють його витікання з носа та стікання стінкою глотки.

Консультування пацієнтів щодо правильного застосування препаратів на основі ІНКС, у т. ч. стосовно належної техніки його розпилення, може підвищити прихильність до лікування та полегшити досягнення ліпшого контролю симптомів АР [29, 33, 50]. Хоча рекомендації щодо використання препаратів на основі ІНКС дещо відрізняються в кожного з цих лікарських засобів, загалом рекомендована техніка їх використання охоплює кілька етапів, які мають забезпечити належне розпилення (рис. 2) [48, 51].

Висновки

Сучасні практичні рекомендації з лікування АР визнають, що ІНКС є найефективнішими лікарськими засобами для контролю симптомів АР, включаючи закладеність носа [1, 2, 18], яка зазвичай визнається пацієнтами найбільш дискомфортним симптомом [4, 5]. Щоби забезпечити успішне використання ІНКС, варто допомагати пацієнтам подолати кілька бар'єрів на цьому шляху (в т. ч. побоювань щодо безпеки цих препаратів або втрати терапевтичної відповіді через їх часте застосування), а також з'ясовувати їх побажання та знати характеристики лікарських форм ІНКС. Усі доступні на сьогодні препарати на основі ІНКС мають зіставну ефективність і безпеку [1]; проте відмінності в сенсорних характеристиках, у складі засобу чи в характеристиках флакону з розпилювачем можуть бути тими важливими факторами, що впливають на прихильність пацієнта до терапії. Шляхом навчання пацієнтів і співпраці з ними (зі встановленням прийнятних цілей лікування) можна досягти поліпшення контролю симптомів та якості життя при АР.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Bridgeman M.B. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. Integrated Pharmacy Research and Practice. 2017; 6: 109-119.

Таблиця 2. Порівняння сенсорних характеристик і переваг різних ІНКС із точки зору пацієнтів				
Дослідження	Дизайн	Пацієнти	Препарати ІНКС	Результати
Yonezaki et al., 2016 [38]	Рандомізоване перехресне багатоцентрове	40 дорослих із сезонним АР	ФФ порівняно з МФ (кожен препарат застосовувався протягом 2 тиж)	Пацієнти віддавали перевагу ФФ через його менш гіркий смак ($p=0,01$), менш виражене стікання стінкою глотки ($p=0,033$) та менш виражене витікання з носа ($p=0,002$); ФФ меншою мірою зумовлював подразнення слизової оболонки носа ($p=0,012$), чхання ($p=0,017$) та ринорею ($p=0,007$); загальні вподобання: ФФ – 52,5% пацієнтів, МФ – 22,5% учасників, немає різниці – 25% пацієнтів
Meltzer et al., 2010 [39]	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	360 дорослих із сезонним АР	ФФ порівняно з ФП (кожен препарат застосовувався протягом 7 днів)	ФФ подобався більшій кількості пацієнтів за такими характеристиками, як запах (58 проти 27%), менша вираженість стікання стінкою глотки / витікання з носа (59 проти 21%), м'якість створюваного в носі аерозолі (57 проти 26%) і менш виражений післясмак (60 проти 18%) (усі значення $p < 0,001$)
Khanna P., Shah A., 2005 [40]	Рандомізоване перехресне	114 дорослих з АР	МФ порівняно з ФП, БДП та БУД (однократна доза в 1-й день)	ФФ мав найсильніший запах ($p < 0,05$); МФ меншою мірою зумовлював подразнення, мав мінімальний післясмак і надавав максимальне відчуття зволоження (всі значення $p < 0,05$); загальні вподобання: МФ > БУД > ФП ≥ БДП
Meltzer et al., 2005 [41]	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне багатоцентрове	100 дорослих із симптомним АР	МФ порівняно з ФП (однократна доза в 1-й день)	Пацієнти віддавали перевагу МФ через його менш виражений запах, безпосередній смак, післясмак (усі значення $p < 0,002$) та витікання з носа ($p < 0,05$); загальні вподобання: МФ – 53% пацієнтів, ФП – 34% учасників
Stokes et al., 2004 [42]	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне	215 дорослих із симптомним АР	ТАА порівняно з МФ і ФП (однократна доза в 1-й день)	Пацієнти віддавали перевагу ТАА через мінімальний запах ($p < 0,001$), мінімальне зволоження носа/глотки ($p < 0,05$), мінімальний післясмак ($p < 0,05$) і максимальне загальне вподобання ($p < 0,05$); загальні вподобання: ТАА – 50% пацієнтів, ФП – 25% учасників, МФ – 25% пацієнтів
Shah et al., 2003 [43]	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне (об'єднані дані 2 досліджень)	371 дорослий з АР, у яких спостерігалися легкі та помірні симптоми	БУД порівняно з ФП (однократна доза в 1-й день)	Пацієнти віддавали перевагу БУД через менш виражений запах, смак, післясмак, витікання з носа / стікання стінкою глотки під час дослідження 1 і через менш виражений запах і смак у дослідженні 2 (усі значення $p < 0,001$); загальні вподобання: БУД – 59% пацієнтів, ФП – 41% учасників у дослідженні 1 ($p=0,021$); БУД – 53,6% пацієнтів, ФП – 46,4% учасників у дослідженні 2 (недостовірно)
Lumry et al., 2003 [44]	Рандомізоване просте сліпе багатоцентрове в паралельних групах	152 дорослих із сезонним АР	ТАА порівняно з БДП протягом 3 тиж	Пацієнти віддавали перевагу ТАА через менш гіркий смак і запах загалом і через 2 та 3 тиж лікування ($p \leq 0,05$)
Bunnag et al., 2003 [45]	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне багатоцентрове	364 дорослих з АР	ТАА порівняно з ФП і МФ (однократна доза в 1-й день)	Пацієнти віддавали перевагу ТАА через найменш виражений запах ($p < 0,0001$), максимальний комфорт ($p < 0,05$) і найвищий рівень загального вподобання ($p=0,0008$); загальні вподобання: ТАА – 38,2% пацієнтів, ФП – 36,8% учасників, МФ – 24,9% пацієнтів
Bachert C., El-Akkad T., 2002 [46]	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне багатоцентрове	95 дорослих з АР	ТАА порівняно з ФП і МФ (однократна доза в 1-й день)	Пацієнти віддавали перевагу ТАА через мінімально виражений запах ($p \leq 0,001$), найкращий смак ($p \leq 0,01$, ТАА порівняно з МФ), мінімально виражений післясмак ($p \leq 0,01$) та мінімальне виникнення подразнення ($p \leq 0,05$), проте його застосування спричиняло найбільше витікання препарату з носа та стікання його стінкою глотки ($p < 0,05$); загальні вподобання: ТАА – 54,7% пацієнтів, МФ – 24,2% учасників, ФП – 21,1% пацієнтів

Примітки: ФФ – флутиказону фураат; МФ – мометазону фураат; ФП – флутиказону пропіонат; БДП – беклометазону дипропіонат; БУД – будесонід; ТАА – триамцинолону ацетонід.

О.М. Федота, д.б.н., професор, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; І.Я. Скрипкіна, к.б.н., Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

SARS-CoV-2/COVID-19: генетичні аспекти реценції, факторів ризику, медичної допомоги

Коронавіруси, РНК-віруси сімейства Coronaviridae, можуть зумовлювати респіраторні, кишкові, печінкові та неврологічні порушення в різних видів ссавців. У людських популяціях віруси цього сімейства спричиняють 5-10% гострих респіраторних захворювань. Припускається, що 2% населення є здоровими носіями.

Вірус 2019-nCoV і рецепція

У 2019 році в Китаї були зареєстровані пацієнти з вірусною пневмонією, зумовленою невідомим інфекційним агентом. Секвенування послідовності зразків, отриманих від хворих, результати філогенетичного аналізу геномів і гомологічного моделювання дали змогу ідентифікувати вірус, який назвали 2019-nCoV, зробити припущення про його походження й еволюцію, спрогнозувати його рецепторозв'язувальні властивості [1].

Вірус 2019-nCoV показав високий ступінь ідентичності (88%) із двома SARS-подібними коронавірусами – bat-SL-CoV ZC45 і bat-SL-CoV ZXC21, і менший – із SARS-CoV (близько 79%) і MERS-CoV (близько 50%). Структура рецепторозв'язувального домену 2019-nCoV і SARS-CoV виявилися подібними [2]. У міжнародних базах даних, таких як GenBank, на тепер представлено кілька послідовностей генів SARS-CoV-2. Картування генів дає можливість дослідникам аналізувати та відстежувати в разі появи нових даних древо вірусу й розпізнавати штами, котрі розрізняються за мутаціями [3, 4]. Це, своєю чергою, дає змогу робити висновки про важливість того чи іншого поліморфізму для патогенності вірусу.

Відомо, що коронавіруси можуть уражати різні види тварин, у тому числі велику рогату худобу, верблюдів, кішок, кажанів. Наразі ідентифіковано сім коронавірусів, здатних уражати людей (HCoV) [3, 5]. Віруси HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E та HCoV-NL63 можуть спричиняти симптоми застуди й інфекції верхніх дихальних шляхів. У осіб з ослабленим імунітетом і літнього віку можуть розвиватися інфекції нижніх дихальних шляхів. Інші коронавіруси – SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV – зумовлюють епідемії з респіраторними й екстрареспіраторними клінічними проявами різного ступеня тяжкості [3, 5]. За даними дослідників, SARS-CoV-2 чутливий до дії ультрафіолетових променів і тепла. Як й інші коронавіруси, він може бути ефективно інактивований розчинниками ліпідів, включаючи ефір (75%), етанол, дезінфікуювальні засоби, котрі містять хлор, надацетатну кислоту та хлороформ, за винятком хлорексидину [6].

Інфікування організму SARS-CoV-2 та розвиток COVID-19 залежать від взаємодії між вірусом й імунною системою людини, стан якої зумовлений генетичними особливостями, етнічною приналежністю, статтю, можливостями нейроендокринно-імунної регуляції, типом харчування та фізичним статусом. Ці характеристики визначають імовірність інфікування, тривалість і тяжкість захворювання, можливість повторного зараження [7].

Важливим фактором при інфікуванні вірусом людини є стан її системи рецепції. Аналіз генів трьох рецепторів – DC-SIGN, L-SIGN і ACE2 – показав, що вищий рівень експресії гена L-SIGN відзначають у європеоїдів, порівняно з азіяцями, гена DC-SIGN – в осіб віком понад 60 років, у курців, особливо зі стажем. В останніх відзначається також підвищена експресія гена ACE2. Автори дійшли висновку, що особи віком понад 60 років і курці більш сприйнятливі до SARS-CoV-2 та становлять групу ризику [8].

ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2), на думку більшості дослідників, є основним клітинним рецептором для SARS-CoV-2 та відіграє вирішальну роль у проникненні вірусу в клітину та її інфікуванні [2]. ACE2, виступаючи рецептором коронавірусів SARS-CoV-2 та SARS-CoV, є ключовою ланкою ренін-ангіотензинової системи, що робить внесок у патофізіологію захворювань серцево-судинної, ендокринної, видільної систем. ACE2, що в нормі діє як протеаза для розщеплення ангіотензину II, підтримує показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і осмотичного тиску [9, 10]. Плейотропні ефекти гена ACE2 актуалізують аналіз накопичених генетичних і епідеміологічних даних щодо SARS-CoV-2, COVID-19 і мультифакторіальних патологій людини.

Плейотропні ефекти ACE2

У людини ACE2 експресується в тканинах тонкої/товстої кишки, дванадцятипалої кишки, жовчного міхура, нирок, яєчок, серця, печінки, в жировій тканині [11]. За даними 2020 року, ACE2 також експресується на слизових ротової порожнини. Високе збагачення рецепторами епітеліальних клітин язика є значним фактором ризику сприйнятливості до SARS-CoV-2 ротової порожнини людини [12].

Поліморфізм гена ACE2 у різних людей визначає як можливість взаємодії рецептора та вірусу, так і рівень продукції ACE2 у різних тканинах, що може бути вкрай важливим для сприйнятливості, клінічних проявів і результату при інфікуванні SARS-CoV-2 [13].

Генетичні варіанти ACE2 (поліморфні варіанти, одонуклеотидні поліморфізми, SNPs) визначають показники рівня циркулюючого ACE2, ангіотензину 1-7, ангіотензину 1-9. Рідкісні алелі окремих SNPs зумовлюють зниження рівня циркулюючого ангіотензину 1-7 [14].

Описано поліморфні варіанти гена ACE2, за якими частоти алелів у жителів Китаю відрізняються від таких у африканського, американського й, особливо, європейського населення [13]. У східноазійських популяціях частоти алелів за SNPs, які пов'язані з вищим рівнем експресії ACE2 у різних тканинах, істотно більші, що може бути аргументом на користь як відмінностей у сприйнятливості чи відповіді на SARS-CoV-2 у представників різних етнічних груп у подібних умовах [13], так і варіабельного ступеня схильності до мультифакторіальних патологій.

ACE2 та кардіометаболічний синдром

Одонуклеотидні поліморфізми гена ACE2 та показники активності ферменту можуть виступати предикторами розвитку серцево-судинної та цереброваскулярної патології – артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця, інсульту тощо [15-18]. Показано вплив поліморфних варіантів гена ACE2 на розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу та серцево-судинної дисфункції в представників різних етнічних груп [10, 19].

Описано етнічну й географічну специфіку кардіометаболічного синдрому. Найвищі показники поширеності ЦД відзначаються в країнах Східної Азії, Близького та Середнього Сходу, Середземномор'я, що пов'язано як із генетичними, так і з економічними, соціокультурними, кліматично-географічними особливостями [20]. За даними Діабетичного атласу Міжнародної діабетичної федерації, 2019 року серед дорослого населення Середнього Сходу й Північної Африки поширеність ЦД становила 8,6-17,6% (12,8%), Північної Америки та країн Карибського басейну – 10,5-15,8% (13,3%), Європи – 7,0-12,0% (8,9%). Китай посідає перше місце у світі за кількістю хворих на ЦД 2 типу, поширеність серед дорослого населення становить 10,9% [16]. В Італії ЦД діагностований у 5,3% осіб від загальної чисельності населення [21], в Україні – в 7,6% [22]. Тенденцію до зниження віку початку патології та недооблік хворих відзначають у всіх країнах.

За даними літератури, поширеність АГ зазвичай вища в північніших, аніж у південніших населених пунктах: низька температура повітря є фактором ризику високого артеріального тиску й подальших наслідків для населення холодніших регіонів [23].

Генетичні особливості населення, котрі сформувалися в процесі еволюції людини, підвищивши її адаптивність, нині можуть виступати факторами генетичного тягаря, в тому числі при інфекційному навантаженні.

Диференційна сприйнятливість до вірусу SARS-CoV-2 та групи ризику

Етнічні та статеві особливості визначають ступінь схильності до інфікування SARS-CoV-2: тяжкий перебіг і летальні наслідки частіше трапляються при коморбідних станах, в осіб чоловічої статі й похилого віку [24]. Встановлено негативний зв'язок між смертністю при COVID-19 і високим рівнем експресії ACE2. Останній має зворотний зв'язок зі схильністю й до інших вірусних інфекцій, у тому числі герпесу 1 типу [25].

Етнічні особливості

В азіяцьких жінок, порівняно з чоловіками та представниками інших етнічних груп, описано вищий рівень експресії ACE2 у жировій тканині, тканинах надниркових залоз, серця, судин, стравоходу, легень, м'язів і яєчників, а також індукцію експресії ACE2 під впливом естрогенів і андрогенів, менш активну репресію зі збільшенням віку, при ЦД 2 типу, під дією запальних цитокінів [25]. Оскільки ці закономірності, на думку авторів, зумовлені генотипами ACE2, поширеними в Східній Азії, отримані результати не підтримують гіпотезу



О.М. Федота



І.Я. Скрипкіна

щодо зв'язку ACE2 з тяжким перебігом COVID-19 і доводять захисну роль високого рівня експресії ACE2 у протидії летальному наслідку при інфікуванні SARS-CoV-2 [25].

Отже, генетично зумовлені відмінності в рівні експресії ACE2 у різних етнічних групах можуть пояснювати варіабельність схильності до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та несприятливого прогнозу COVID-19 у населення різних країн.

Статеві й вікові особливості

Кількісні та якісні показники ACE2, які визначають сприйнятливості до SARS-CoV-2 та тяжкість захворювання, можуть бути пов'язані з локалізацією гена. Ген ACE2 розташований у Х-хромосомі геному людини, налічує 18 екзонів, кодує протеїн із 805 амінокислот (OMIM 300335). Зчеплення зі статтю передбачає різні частоти алелів гена в осіб чоловічої та жіночої статей і різні сценарії реалізації генотипу в фенотипічну картину.

У жінок активність ACE2 прямо пов'язана з його концентрацією, рівнем глюкози й естрогену, зворотно – з індексом маси тіла, діастолічним і пульсовим тиском [16]. Для осіб чоловічої статі описано гаплотипи й генотипи за геном ACE2, які можуть асоціюватися з рецидивом інсульту [18].

На індивідуальному рівні важливо відзначити особливості гормонального статусу в осіб різної статі: на модельному об'єкті доведено, що лікування естрогенами збільшує експресію ACE2 у середньому в 1,27 раза, тоді як андрогеном (тестостероном) – в 0,53 раза [10]. Китайськими авторами було показано, що співвідношення статей у вибірці пацієнтів із підтвердженою COVID-19 в Ухані становило 2,7:1 на користь чоловіків [1]. Ці закономірності підтверджено іншими китайськими авторами: в групах хворих віком 47-49 років співвідношення статей дорівнювало 1,4-2,7:1, віком 56-57 років – 1,1-1,2:1 [26].

Частка осіб чоловічої статі дорівнювала 51,4% від загального числа хворих і 63,8% – від числа померлих, за результатами аналізу пацієнтів із COVID-19 (n=44 672) у Китаї. Особи віком понад 50 років становили майже половину від загального числа підтверджених хворих, і більшість летальних випадків припало на літніх чоловіків [25]. Кожен рік віку пацієнта збільшував ризик госпітальної смерті в 1,1 раза [27].

Групи крові системи ABO

Протеїни, що визначають групи крові, можуть виступати як рецептори та/або корецептори мікроорганізмів, паразитів і вірусів: антигени полегшують внутрішньоклітинне поглинання, передачу сигналу або адгезію за допомогою організації мембранних мікродомів [28]. Відомо, що групи крові А й АВ були факторами ризику тяжкого перебігу та смерті від віспи, група крові О впливала на тяжкість перебігу холери. Група крові В пов'язана з нижчим ризиком інфікування гепатитом В, група крові О – із вищим [29-31].

Розподіл груп крові А, В, АВ та О серед хворих на COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні, становив 37,75; 26,42; 10,03 та 25,80% порівняно з 32,16; 24,90; 9,10 та 33,84% серед здорового населення. Аналіз показав, що група крові А підвищує ризик тяжкого перебігу в 1,2 раза, група крові О – знижує в 0,67 раза [32].

Супутні патології

За даними The Lancet [27], коморбідний статус наявний у 48% пацієнтів, із них АГ – у 30%, ЦД – у 19%, ішемічна хвороба серця – у 8%. Супутні захворювання приблизно у чверті пацієнтів із COVID-19 у Китаї призводили до погіршення прогнозу. У хворих відзначали АГ, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, ЦД, гепатит В, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічну хворобу нирок, онкопатології й імунodefіцитні стани [33]. Ризик погіршення прогнозу COVID-19, за даними метааналізу, становив 2,29 для хворих на АГ, 2,47 – на ЦД, 5,97 – на хронічне обструктивне захворювання легень, 2,93 та 3,89 – із серцево-судинними й цереброваскулярними патологіями [26], 3,5 – з онкопатологіями [33]. Порівняно з пацієнтами без супутньої патології для осіб з однією патологією показник дорівнював 1,79; із двома й більше – 2,59 [33]. За даними італійських авторів кінця березня 2020 року, з 3200 пацієнтів із різних регіонів країни 23,5% мали одну супутню патологію, 26,6% – дві, 48,6% – три й більше. Лише в 1,2% пацієнтів супутніх захворювань не було [34].

Продовження на стор. 14.

О.М. Федота, д.б.н., професор, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; І.Я. Скрипкіна, к.б.н., Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

SARS-CoV-2/COVID-19: генетичні аспекти реценції, факторів ризику, медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 13.

Потенційно схильними до інфікування SARS-CoV-2, незалежно від статевих і вікових особливостей, є пацієнти з імунodefіцитними станами й патологіями, що впливають на імунологічний статус; особи, котрі отримують терапію, що послаблює будь-які ланки імунної системи; хворі з генетично детермінованою схильністю до інших захворювань; більшість пацієнтів з орфанними хворобами [35]. Такі генетичні патології, особливо моногенні, й носійство мутацій, які з ними пов'язані, більш поширені серед населення з вищим рівнем інбридингу, особливо в сільській місцевості. Оскільки в нашій країні зміни генетико-демографічних показників у зазначеному напрямі відзначаються з кінця минулого століття, можна прогнозувати як збільшення поширеності тяжких моногенних і багатореакторних захворювань, у тому числі пов'язаних із порушеннями імунної системи, так і зміни схильності до різних інфекцій у дітей і дорослих [35].

Особливості діагностики

Завдяки швидкому реагуванню китайських учених на появу нового збудника послідовність генів SARS-CoV-2 була опублікована вже на початку січня 2020 року в базі даних NCBI. Це дало можливість не тільки ідентифікувати новий вірус у сімействі коронавірусів, але й виявити ділянки геному, аналіз яких допомагає проводити специфічну діагностику.

COVID-19 може мати практично безсимптомний перебіг або дуже нагадувати ГРПІ, особливо в осіб молодших вікових груп, тож інфіковані можуть переносити вірус при безпосередньому спілкуванні з іншими людьми чи через предмети/поверхні в громадських місцях [1, 36]. У зв'язку з цим необхідні обстеження, здатні не тільки підтвердити діагноз, але й виявити потенційних носіїв SARS-CoV-2.

Незважаючи на те що цей тип вірусу має кілька мутацій, були визначені консервативні послідовності, притаманні різним штамам. На виявлення цих ділянок і орієнтувалися творці тест-систем для діагностики SARS-CoV-2. Насамперед це ПЛР-системи в режимі реального часу (кПЛР). Вони є золотим стандартом для виявлення збудників, оскільки дуже чутливі та специфічні. кПЛР дають змогу виявити вірус при дуже низькому титрі, на перших етапах інфікування, що робить їх незамінними в масштабному скринінгу населення. Праймери – ключові реагенти, необхідні для таких тестів, – можуть бути отримані відносно швидко, щойно стає відома послідовність вірусу, й можуть бути замінені залежно від змін геному.

Прикладом динамічності такого підходу є перший протокол ПЛР для виявлення SARS-CoV-2, що був розроблений і поширений у січні 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я [37], незабаром після виявлення вірусу й появи протягом короткого часу безлічі інших розробок. Серед країн-розробників молекулярно-генетичних тестів лідирують США, Китай, Республіка Корея, Німеччина. За даними Фонду інноваційної діагностики (FIND), який базується в Женеві (Швейцарія), некомерційної групи, котра відстежує та підтримує розроблення й постачання діагностичних засобів у країні з низьким рівнем доходу, отримано понад 200 заявок, які нині проходять оцінку для можливого застосування.

Оскільки SARS-CoV-2 є РНК-вірусом, для підвищення специфічності й чутливості кПЛР проводять одночасно зі зворотною транскрипцією «в одній пробірці» (ЗТ-кПЛР) [38]. Чутливість цього методу, залежно від використовуваного протоколу, може досягати 91,7% [39, 40]. Крім того, ЗТ-кПЛР, на відміну від методу, заснованого на визначенні імунoglobulinів крові, можна використовувати для виявлення вірусу в різних біологічних зразках пацієнта – слині, мокротинні трахеї, мазку з носоглотки та носа, що робить його менш інвазивним. При діагностиці SARS-CoV-2 на основі ЗТ-кПЛР застосовують набори зі специфічними праймерами й зондами в ділянках генів *ORF1ab*, *N* або *S* [39, 40], а також генів *E* та *RdRp* [41], використовуючи найчастіше мультиплексу кПЛР для детекції одночасно 2-3 із цих генів, що дає змогу значно підвищити чутливість методу.

Виконання дослідження зазначеним методом триває 2-6 год, і, залежно від віддаленості ПЛР-лабораторії від місць забору біологічного матеріалу, вся процедура може потребувати близько 24 год для встановлення діагнозу. Незважаючи на це, специфічність і можливість виявлення безсимптомних носіїв ставлять метод ЗТ-кПЛР на перше місце в діагностиці інфекції SARS-CoV-2. Крім того, неінвазивна кПЛР дає змогу часто використовувати її не тільки для діагностики, але й для моніторингу стану пацієнта на етапі лікування, знизити ризик внутрішньолікарняної передачі SARS-CoV-2, у тому числі медпрацівникам, збирати зразки за межами лікарень швидко й без участі спеціально навченого персоналу в умовах, коли велика кількість людей потребує обстеження [42]. Також особа, котра, можливо, інфікована SARS-CoV-2, може самостійно взяти зразок слини в спеціальний контейнер, який герметично закривається, й передати його кур'єру для аналізу, не виходячи з дому, якщо в цей час перебуває на самоізоляції. Наявність таких

можливостей важлива при обмеженій кількості медичного персоналу, задіяного в протиепідемічних заходах.

Нині розробники тест-систем працюють над створенням експрес-тестів на основі високочутливої ЗТ-кПЛР. Наприкінці березня 2020 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) затвердило перший діагностичний експрес-тест фірми Cepheid на виявлення коронавірусу в зразках мазків із носоглотки та носа/аспірату, результати якого можна отримати за 45 хв [43]. Натеper у FDA зареєстровано 33 тест-системи різних виробників [44] і їх кількість збільшується.

У квітні 2020 року фірмою Atila BioSystems Inc. зареєстрована тест-система в реальному часі iAMP COVID-19 для виявлення генів *ORF1ab* і *N*, яка дає змогу провести детекцію вірусу менш ніж за 1,5 год. Тест базується на запатентованій технології ізотермічної ампліфікації, названій OMEGA-ампліфікацією (патент: WO 2017/205510 A1) [45]. Ключовою відмінністю iAMP COVID-19 від сучасних методів ЗТ-кПЛР є здатність виявляти РНК SARS-CoV-2 безпосередньо в зразках, без попереднього процесу екстракції РНК. Зразки на спеціальному тампоні для забору матеріалу поміщаються в буферну суміш із 15-хвилинної інкубацією за кімнатної температури й можуть використовуватися для ізотермічного посилення OMEGA та виявлення сигналу в приладі для ПЛР у реальному часі.

Інтерес також становить експрес-система ID NOW COVID-19 виробництва Abbott Diagnostics Scarborough Inc., заснована на новій технології детекції вірусних генів, яка в разі позитивного результату дає можливість отримати відповідь за 5 хв. Тест-система розроблена для виявлення гена SARS-CoV-2 *RdRp* у зразках, отриманих із горла, носа, носоглотки й ротоглотки. Нині вона доступна тільки в США, й до того ж проведення дослідження потребує спеціального обладнання, що відсутнє в закладах охорони здоров'я України.

Утім, хоч би якими чутливими були ПЛР-системи, їх використання не завжди можливе через трудомісткість, тривалість процесу та відсутність спеціального обладнання й висококваліфікованого персоналу, особливо в разі необхідності прийняття швидкого рішення в медичній практиці. Для цього потрібні тести, скористатись якими можна відразу, перебуваючи біля хворого, котрий може бути віддалений від спеціалізованої лабораторії на сотні кілометрів, що особливо важливо для країн із низьким рівнем розвитку медицини. Такі тести повинні показувати результат швидко, протягом 15-40 хв, аби якнайшвидше ізолювати хворих з явно вираженими симптомами.

До цієї групи належать тести, засновані на виявленні вірусних антигенів або антитіл (IgM/IgG), які виробляє імунна система людини у відповідь на присутність у ній збудника. Тест на антигени показує, чи є в організмі коронавірус, а тест на антитіла визначає імунoglobulinи (IgM/IgG) у відповідь на інфікування. FIND представив великий список розробників методів діагностики SARS-CoV-2: найбільше заявок від компаній, які створюють імунологічні тести для виявлення ранніх (IgM) або пізніх (IgG) антитіл до вірусу. На перший етап тестування поки що потрапили 5 систем на основі детекції антигенів і 27 – антитіл [46]. Кількома компаніями розроблено набори імунферментного аналізу (ІФА) на IgM/IgG до SARS-CoV-2, але дані щодо чутливості ще недостатньо вивчені. Раніше були створені набори ІФА на IgM/IgG до двох протеїнів SARS-CoV: нуклеокапсидного N і шипового S. Чутливість ІФА на IgG до N-протеїну SARS-CoV була значно вище (94,7%), аніж до S-протеїну (58,9%) [47].

Ці тести є досить простими у використанні й дають можливість швидко отримати результат. Однак вони характеризуються низькою чутливістю, адже антитіла до вірусу синтезуються приблизно на 5-10-й день захворювання, тобто виявити їх на початкових етапах при інфекції SARS-CoV-2 практично неможливо. Крім того, через високу варіабельність вірусу такі тести можуть втрачати можливість детекції його нових штамів. Тому не тільки негативний, а й позитивний результат потребує додаткового підтвердження методом ПЛР. Отже, нагальним завданням для діагностики SARS-CoV-2 є розроблення чутливих і специфічних допоміжних методів.

Перспективи лікування

COVID-19 є гострим респіраторним захворюванням, спричиненим SARS-CoV-2 [1]. Лікування пацієнтів із COVID-19, особливо з тяжкою пневмонією, є складним завданням, оскільки немає єдиного протоколу, незважаючи на те що інші коронавіруси – SARS-CoV і MERS-CoV – уже зумовлювали епідемії [3, 36].

На сьогодні не існує клінічно доведених специфічних противірусних засобів проти SARS-CoV-2. Використовують методи, що ґрунтуються на попередньому досвіді лікування SARS- і MERS-інфекцій: киснева терапія, використання антибіотиків широкого спектра дії для покриття вторинної бактеріальної інфекції [36]. Запропоновано протоколи, котрі застосовуються при лікуванні хворих з опіковими пошкодженнями легень і респіраторним дистрес-синдромом дорослих (www.DrQuay.com). Згідно з дослідженнями молекулярних

механізмів коронавірусної інфекції [2] та геномної організації SARS-CoV-2 [47], існує кілька потенційних терапевтичних цілей, які дають змогу модифікувати наявні противірусні засоби чи розробити ефективні методи лікування нового коронавірусу.

Найперше це препарати та їх комбінації для противірусної терапії. Частина з них націлені на інгібування синтезу вірусної РНК – ремдезівір, хлорохін, фавіпіравір, рибавірин, галадесівір тощо, котрі є аналогами нуклеозидів [48-50]. Інші препарати використовуються для пригнічення протеїнів реплікації вірусу [51-54]. Оскільки ACE2 опосередковує надходження SARS-CoV-2 у клітину як функціональний рецептор коронавірусів [55], блокування зв'язування протеїну S з ACE2 також є важливою стратегією боротьби з інфекцією SARS-CoV-2.

Одним з ефективних способів лікування коронавірусу є переливання хворим плазми крові від донорів, які одужують і вже мають антитіла до SARS-CoV-2, про що було повідомлено кількома китайськими лікарями [3].

Механізми патофізіології та вірулентності SARS-CoV-2 пов'язані з функціями його неструктурних і структурних протеїнів. Дослідження показали, що неструктурні протеїни здатні блокувати вроджену імунну відповідь хазяїна. Структурні протеїни оболонки відіграють вирішальну роль у патогенності вірусу, оскільки сприяють його збірці й вивільненню [3, 56]. Серед структурних елементів коронавірусів є глікопротеїни шипа, що складаються з двох субодиниць – S1 і S2, гомотримери котрих забезпечують зв'язок із рецепторами хазяїна. Субодиниця S2 є висококонсервативною й може бути мішенню для противірусних (анти-S2) з'єднань [3, 57].

Перспективним методом підтримувального лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого SARS-CoV-2, видається застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), передусім тих, які не мають на своїй поверхні рецептора ACE2 (МСК^{ACE}), з яким безпосередньо зв'язується вірус [42]. Імуномодулювальні та протизапальні властивості МСК при лікуванні дегенеративних процесів дихальної системи були підтверджені в 15 завершених клінічних випробуваннях, і на сьогодні триває понад 50 нових. Результати наукових досліджень підкреслюють, що ці клітини не можуть бути замінені іншими лікарськими засобами при лікуванні дегенеративних процесів дихальної системи.

Після введення МСК^{ACE} у хворих із тяжкими формами COVID-19 відзначаються поліпшення стану, зменшення запального процесу, скорочення кількості лейкоцитів і зниження інфільтрації легень, зумовленої пневмонією. При наступних тестуваннях отримано негативні результати щодо наявності SARS-CoV-2 [58, 59]. У Китаї зареєстровано 14 клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності стовбурових клітин різних типів у лікуванні COVID-19. Представлено повідомлення про 8 пацієнтів, яких успішно вилікували від тяжкої форми COVID-19 за допомогою МСК^{ACE}.

Дані нового дослідження, опубліковані в журналі Aging & Disease [60], показали, що внутрішньовенне введення МСК пацієнтам із COVID-19 поліпшує функціональні результати [58]. На думку авторів, внутрішньовенна інфузія МСК є безпечним і ефективним підходом до лікування пацієнтів із пневмонією на тлі COVID-19, особливо літніх пацієнтів із тяжкою формою. Застосування МСК, що інгібують надлишкову активацію імунної системи та сприяють ендогенній репарації завдяки поліпшенню мікросередовища легень після зараження SARS-CoV-2, виявилось високоефективним. Утім, необхідні подальші дослідження з більшою вибіркою пацієнтів для перевірки результатів застосування цього терапевтичного підходу.

На початку квітня 2020 року FDA схвалило перше клінічне випробування I-II фази за участю 86 дорослих пацієнтів із COVID-19, яких лікуватимуть із використанням стовбурових клітин плаценти. Біотехнологічна компанія Celularity Inc. спиратиметься на розроблену раніше НК-клітинну терапію (CYNK-001) для імунотерапії раку й функціональної регенерації. Вона спрямована на підвищення імунітету шляхом використання власної імунної системи пацієнта для боротьби з хворобами [61, 62].

Не менш важливе значення для зменшення інфікування, зниження ступеня тяжкості захворювання, контролю спалахів коронавірусної інфекції має створення ефективної вакцини проти SARS-CoV-2. Нині над її пошуком працюють понад 50 фармацевтичних і дослідних компаній. Але, незважаючи на певні успіхи, розроблення вакцин є довгостроковою роботою.

Висновки

Для ефективної боротьби з коронавірусною інфекцією необхідним є застосування методів швидкої й точної діагностики для виявлення інфікованих осіб і прогнозування ускладнень, зумовлених патогенністю SARS-CoV-2, в людей будь-якого віку, особливо з груп ризику. Недостатність або відсутність даних про генетичні характеристики хворих і здорове населення нашої країни створює загрозу особистій і популяційній генетичній безпеці. Формування системи генетичного тестування населення є важливим для прогнозування груп ризику та запобігання зростанню числа хворих, а також для розвитку персоналізованої фармакотерапії, планування соціальних, просвітницьких програм і демографічної політики.

Список літератури знаходиться в редакції.

ТІМОКСІ

Моксифлоксацин

НАДІЙНИЙ ВИБІР

дозування
1 x 400 мг
раз на добу

ТІМОКСІ

Склад: moxifloxacin;
1 таблетка, містить моксифлоксацину 400 мг;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії
Моксифлоксацин – 8-метоксифторхінолоновий засіб із широким спектром бактерицидної дії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування нижчелічених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років.

- Гострий бактеріальний синусит.
- Загострення хронічного обструктивного захворювання легень,
- Негоспітальна пневмонія.
- Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня

Спосіб застосування та дози.

Дозування (дорослі)

Рекомендується приймати по 1 таблетці (400 мг) моксифлоксацину на добу.

Тривалість терапії

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень, включаючи бронхіт, – 5-10 днів;

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

Діти.

Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є

Місцезнаходження виробника.

Бульвар Олександра Македонського, 12,
Скоп'є, 1000, Республіка Македонія



О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень: точки дотику та зони ризику

Під час пандемії COVID-19 зростає увага клініцистів до респіраторних симптомів. Кашель і прогресуюча задишка є основними проявами тяжкої коронавірусної пневмонії [1]. Водночас не втрачає актуальності проблема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яка має в рази більші масштаби та медико-соціальні наслідки.

Пацієнти з ХОЗЛ мають схильність до тяжкого перебігу COVID-19, тому в цей непростий період вони потребують суворого дотримання проти-епідемічного режиму та ретельного контролю базисної терапії для попередження загострень і госпіталізацій.

ХОЗЛ + COVID-19 = РИЗИК × 6

G. Liprri та співавт. [2] виконали метааналіз 7 досліджень, проведених від початку 2020 року в Китаї в різних когортах хворих на COVID-19 (загалом 1592 пацієнти).

Встановлено, що наявність ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням ризику тяжкого перебігу COVID-19 у 5,6 раза.

Уже підраховано, як ризик транслюється в смертність. За повідомленням Китайського центру контролю та профілактики захворювань [3], загальний показник смертності становив 2,3%, що відповідало 1023 смертельним випадкам із 44672 підтверджених випадків COVID-19.

В осіб із хронічними захворюваннями органів дихання показник смертності становив 6,3%, тобто був у 2,7 раза вищим.

У пацієнтів із ХОЗЛ тяжкому ураженню легень при пневмонії сприяють порушення місцевої та системної запальної відповіді, дисбаланс мікробіому, персистуюча гіперпродукція слизу з порушенням співвідношенням синтезу муцинів, структурні зміни легеневої тканини та бронхів [4]. Експериментально встановлено, що процес інфікування клітин хазіяїна коронавірусом опосередкований зв'язуванням із рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Ці рецептори знаходяться на альвеолах легень, у серці та судинах й експресуються в підвищеній кількості в пацієнтів із ХОЗЛ [5, 6].

Експерти Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD) визнають загрозу COVID-19 і закликають пацієнтів із цим захворюванням ретельно дотримуватися протиепідемічного режиму у зв'язку з підвищеним ризиком смерті в разі інфікування [7]. Під час епідемії складам охорони здоров'я рекомендовано оптимізувати процеси надання медичної допомоги. Частина планових візитів може бути замінена телефонними консультаціями, а планові госпіталізації – відкладені.

Також в офіційній заяві GOLD звертає увагу на критичну необхідність пацієнтам із ХОЗЛ продовжувати раніше призначену базисну терапію для запобігання розвитку загострень і госпіталізацій. Незважаючи на занепокоєність щодо можливого негативного впливу кортикостероїдів на імунну відповідь і перебіг COVID-19, GOLD не вбачає наукового обґрунтування для припинення інгаляційної чи системної терапії кортикостероїдами під час епідемії в пацієнтів із ХОЗЛ, якщо така терапія їм показана.

Виходячи зі статистики поширеності ХОЗЛ в Україні, а це близько 3 млн хворих і до 7% дорослого населення, за оцінками Національного інституту фтизіатрії і пульмонології [8], загострення хронічної бронхообструкції є найчастішою причиною задишки, з якою може стикатися лікар у клінічній практиці. Для таких пацієнтів своєчасна діагностика та лікування – це профілактика дихальної недостатності та врятовані роки життя. З іншого боку, пацієнт з інфекційним загостренням ХОЗЛ потребує ретельного обстеження на предмет виключення COVID-19.

Клінічний сценарій

Чоловік 65 років, агроном на пенсії. Звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на задишку. Під час навантажень задишка посилюється, поєднується з відчуттям «тиску в грудях», виникає кашель, інколи з виділенням мокротиння. Приблизно тиждень тому хворів на застуду, з підвищенням температури тіла, симптомами закладеності носа, ринореї, кашлем. Наразі не вважає, що повністю одужав, відзначає погіршення задишки після застуди. Контакт з іншими особами з ознаками

респіраторної інфекції заперечує. Останнім часом задишка почала виникати навіть під час пересування в межах подвір'я та виконання звичних домашніх справ, що й стало причиною звернення. Анамнез життя та сімейний анамнез не обтяжені. Пацієнт стверджує, що ніколи не скаржився на здоров'я й за останні 20 років жодного разу не звертався до лікарів. При детальному розпитуванні зазначає, що його фізична витривалість при виконанні звичної роботи поступово зменшувалася впродовж останніх років, хоча момент появи задишки точно не пригадує. На пенсії 2 роки, але веде велике домашнє господарство. Курить по 1-1,5 пачки сигарет щодня протягом 30 років, шкодує, що не позбувся цієї звички, хоча намагався.

Дані об'єктивного огляду. Нормостенічної статури. Зріст – 188 см, маса тіла – 90 кг. Грудна клітка правильної форми. Температура тіла – 36,7 °C. Шкіра суха, чиста. На язичку білий наліт. Частота дихання – 28/хв. Залучення додаткової дихальної мускулатури не відзначається. Ціанозу немає. Аускультативно над усією поверхнею легень дихальні шуми ослаблені, з подовженням фази видиху. Вислуховуються свистячі хрипи над верхніми полями обох легень. Пульсоксиметрія: насичення крові киснем 95% при диханні кімнатним повітрям. Артеріальний тиск – 140/85 мм рт. ст. Пульс правильний, помірного наповнення, частота – 97 уд/хв. При аускультативі серця тони ясні, без розщеплення, систолічного тремтіння, шуму тертя перикарда. Дещо посилений II тон над легеневою артерією. На гомілкях невиражені набряки.

Імовірний попередній діагноз:

- Емболія легеневої артерії?
- Хронічне обструктивне захворювання легень?
- Пневмонія (COVID-19)?
- Ішемічна хвороба серця?
- Першочергове обстеження:
- Спирометрія?
- ЕКГ?
- Тест на SARS-CoV-2?
- Рентгенографія грудної клітки?

Інтерпретація скарг і анамнезу

Наведений клінічний сценарій ілюструє типову маніфестацію ХОЗЛ у похилому віці. Під час епідемії COVID-19 викликають настороженість будь-які респіраторні симптоми, що виникають уперше, особливо пов'язані з епізодом гострої вірусної інфекції. Проте в цьому випадку з анамнезу досить чітко вимальовується поступовий початок захворювання з прогресуючою задишкою. На користь хронічного бронхообструктивного синдрому свідчить і великий стаж куріння.

BOOЗ визначає підозрілі на COVID-19 випадки за такими критеріями [9]:

- А Пацієнт із гострим респіраторним захворюванням (гарячка та принаймні ще один симптом із таких, як кашель, задишка) та з історією подорожі (поїздки) чи прибуття з регіону, де зафіксовано групові випадки COVID-19, упродовж 14 днів до початку симптомів.
- Б Пацієнт із будь-яким гострим респіраторним захворюванням, який контактував з особою з підтвердженою чи ймовірною COVID-19 упродовж 14 днів до початку симптомів.
- С Пацієнт із тяжким гострим респіраторним захворюванням (гарячка та принаймні ще один симптом із таких, як кашель, задишка, що спричиняли потребу в госпіталізації), за відсутності альтернативного діагнозу, який міг би пояснити клінічні прояви.

За даними ретроспективного дослідження 1099 пацієнтів із підтвердженою COVID-19 у китайському місті Ухань [10], клінічні прояви коронавірусної інфекції є досить різноманітними, хоча загалом впливаються в симптомокомплекс гострої респіраторної вірусної інфекції. Гарячка як найчастіший симптом була присутня в 43,8% хворих на момент госпіталізації, але досягла показника 88,7% упродовж лікування в стаціонарі. Друге місце за частотою посів кашель (67,8%). У 33,7% хворих спостерігалось відходження мокротиння. До 40% пацієнтів скаржились на загальне нездужання та виснаження. Частота задишки становила 18,7% у загальній когорті госпіталізованих

пацієнтів, але зросла до 37,6% серед хворих із тяжким перебігом COVID-19.

Ураховуючи анамнез і критерії BOOЗ, пацієнт із клінічного сценарію не потрапляє під підозру на COVID-19. Пацієнти з ХОЗЛ дуже чутливі до дії різних чинників, зокрема респіраторних вірусів, які можуть призводити до загострення. Епізод ГРВІ може стати тригером погіршення задишки, що змушує хворого звернутися до лікаря, як в описаному сценарії. Але на момент звернення ознаки гострого респіраторного захворювання відсутні. Навіть якщо в подібному випадку ПЛР-тестування на SARS-CoV-2 буде призначене, очікувати результату доведеться 2-3 дні. А підтвердити діагноз ХОЗЛ і розпочати лікування слід уже сьогодні.

Верифікація діагнозу

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (далі – УКПМД) [11], у первинній діагностиці та лікуванні типових випадків ХОЗЛ ключову роль відіграють лікарі первинної ланки (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 року № 555). УКПМД ґрунтується на стратегічних настановах Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD), яке є галузевим стандартом і регулярно переглядається з урахуванням оновлень наукової бази [13].

Діагноз ХОЗЛ має бути підтверджений за допомогою спірометрії [11, 13]. Стандартний протокол передбачає виконання проби на максимальну швидкість потоку повітря за 1-шу секунду при форсованому видиху (ОФВ₁) через 10-15 хвилин після інгаляційного введення швидкодіючого бронходилататора (сальбутамолу в дозі 400 мкг). Зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 (70%) свідчить про наявність бронхообструкції, характерної для ХОЗЛ.

ЕКГ не входить до стандарту діагностики ХОЗЛ. Проте задишка й інші симптоми ХОЗЛ, такі як виснаженість, периферичні набряки, тахікардія, також часто зустрічаються при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). Вони становлять основну й, імовірно, найважливішу групу супутніх захворювань у пацієнтів із ХОЗЛ. Окрім того, прослідковується взаємообтяжливий патогенетичний зв'язок ССЗ із COVID-19. Рецептори АПФ-2, які експресуються у великій кількості на альвеолах легень і вважаються точкою входу вірусу в клітини, також поширені в серці та судинах, де становлять ключову ланку ренін-ангіотензиннової системи [5, 14]. Із перших місяців епідемії стало зрозуміло, що пацієнти з гіпертензією, цукровим діабетом й ожирінням, а також зі встановленими ССЗ є особливо вразливими та швидко поповнюють невтішну статистику смертності від COVID-19. Підвищена вразливість пацієнтів із ХОЗЛ до інфекції COVID-19 може бути також пов'язана з підвищеною частотою перерахованих коморбідних станів у цій групі хворих. З іншого боку, ССЗ можуть бути первинною маніфестацією COVID-19, а також можуть розвиватися вторинно по відношенню до гострого ураження легень унаслідок збільшення навантаження на міокард. До найчастіших серцево-судинних проявів COVID-19 відносять ішемічне ураження міокарда, міокардит і серцеву аритмію [14].

Тому в описаному клінічному сценарії ЕКГ є доцільним методом обстеження пацієнта на первинній ланці, що дозволяє провести швидку диференційну діагностику між гострими ураженнями міокарда та ХОЗЛ.

Електрокардіографічними ознаками, які свідчать на користь легеневого серця при хронічній бронхообструкції (проте не виключають іншого діагнозу), можуть бути: синусова тахікардія; зміщення електричної осі серця праворуч; легеневи зубець Р (амплітуда Р >2,5 мВ у нижніх відведеннях, частіше aVL); низький вольтаж комплексу QRS; блокада правої ніжки пучка Гіса. Крім того, у хворих на ХОЗЛ може відзначатися помірна депресія сегмента ST у нижніх відведеннях, що відображає аномалії реполяризації передсердь.

Прискорення серцевого ритму особливо часто зустрічається при загостреннях ХОЗЛ і виступає компенсаторним механізмом при гіпоксії чи дисфункції правого шлуночка серця



О.М. Радченко

(cor pulmonale). Найчастіше при ХОЗЛ зустрічається синусова тахікардія, але також можливі інші надшлуночкові аритмії: передсердна тахікардія, фібриляція чи тріпотіння передсердь. Останні дуже поширені в популяції віком понад 60 років [15].

Р pulmonale часто можна побачити на ЕКГ у пацієнтів із ХОЗЛ. Збільшення вольтажу зубця Р відображає гіпертрофію правого передсердя, проте ця ознака є недостатньо чутливою [16]. Амплітуда може динамічно змінюватися й зазвичай досягає максимумів у періоди загострень ХОЗЛ [17].

За підозри на інші причини респіраторних симптомів можуть бути призначені додаткові обстеження: рентгенографія чи комп'ютерна томографія грудної клітки, мікробіологічне дослідження мокротиння, якщо воно має гнійний характер [11].

Оцінка ризику та призначення терапії

Згідно з настановами GOLD та УКПМД ХОЗЛ, наступним кроком після спірометричного підтвердження діагнозу є визначення групи ризику. Для цього проводиться комплексна оцінка з урахуванням вираженості симптомів, тяжкості бронхообструкції за даними спірометрії (табл. 1), а також частоти загострень. У результаті пацієнт відноситься до однієї з чотирьох груп ризику, що визначає подальшу тактику лікування (табл. 2).

Процедура оцінювання ABCD та її інструменти деталізовані в УКПМД [11]. Зазначимо лише, що спірометрія й оцінювальні шкали (Модифікована шкала Міжнародного консиліуму дослідників – мМКД, тест з оцінки ХОЗЛ – ТОХ) доступні для використання на первинній ланці й не потребують значних затрат часу. Тому в типових випадках дебюту чи загострення ХОЗЛ діагностика та підбір базисної терапії можуть і мають бути виконані на первинному рівні. В умовах епідемії COVID-19 це значно спрощує маршрут пацієнта (якщо він не потребує госпіталізації), зменшує ризик додаткових контактів й інфікування.

Таблиця 1. Класифікація GOLD тяжкості обмеження дихальних шляхів при ХОЗЛ (за результатом ОФВ₁ після прийому бронхолітики) [11]

Ступінь тяжкості	ОФВ ₁ після прийому бронхолітики, % від належного
1 Легкий	≥80
2 Помірний	50 ≤ ОФВ ₁ <80
3 Тяжкий	30 ≤ ОФВ ₁ <50
4 Дуже тяжкий	ОФВ ₁ <30

Таблиця 2. Алгоритм ABCD: визначення групи ризику пацієнта з ХОЗЛ за вираженістю симптомів, тяжкістю бронхообструкції та частотою загострень [11]

GOLD класи- фікація	4	C	D	≥2	Анамнез загострень за попе- редній рік
	3				
	2	A	B	1	
	1			0	
		ммҚД <2	ммҚД ≥2		
		ТОХ <10	ТОХ ≥10		
		Симптоми			

Пацієнт із клінічного сценарію, ймовірно, потрапить до групи А, беручи до уваги помірну вираженість симптомів при досить значних щоденних навантаженнях, і за умови, якщо результатом спірометрії буде ОФВ₁ у межах від 50 до 80% від належного. До групи А відносяться малосимптомні хворі низького ризику (мМКД <2; ТОХ <10; ступінь бронхообструкції GOLD 1-2).

Приналежність до групи визначає раціональну терапію ХОЗЛ. Правильно підібрана та вчасно

призначена базисна медикаментозна терапія може значно уповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити тяжкість і частоту загострень, запобігти розвитку ускладнень і покращити якість життя пацієнтів [11, 13]. Окрім того, своєчасно попереджене ускладнення зменшує ризик додаткових контактів й інфікування SARS-CoV-2, що надзвичайно важливо для пацієнтів із ХОЗЛ, зважаючи на високу смертність від COVID-19.

Основу базисної терапії ХОЗЛ становлять інгаляційні засоби. Бронходилататори короткої дії – терапія першої лінії для пацієнтів групи А. До цієї групи належать β_2 -агоністи короткої дії (БАКД) та холінолітики короткої дії (ХКД). Інгаляційні бронходилататори при ХОЗЛ є центральним елементом контролю симптомів. Регулярне чи «за потребою» застосування БАКД/ХКД покращує ОФВ₁ і полегшує симптоми (рівень доказів А).

У міру збільшення тяжкості захворювання та переходу до вищих клінічних груп акценти в терапії зміщуються в бік β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД) і холінолітиків тривалої дії. БАТД забезпечують перевагу у вигляді 12-годинного контролю симптомів і мають докази позитивного впливу на прогноз при ХОЗЛ. Основу терапії груп В, С і D становлять комбіновані препарати – один або два бронходилататори тривалої дії в поєднанні з інгаляційними кортикостероїдами (ІКС).

При цьому не виключається додаткова користь для пацієнта від застосування БАКД за потребою [13]. Так, у перехресному рандомізованому дослідженні було встановлено, що після тривалого лікування БАТД (індакатеролом або формотеролом) у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ зберігається чутливість дихальних шляхів до дії БАКД салбутамолу. При цьому інгаляції салбутамолу забезпечували додаткове підвищення ОФВ₁. Результати цього дослідження обґрунтовують застосування салбутамолу як швидкодіючого засобу для усунення бронхоспазму навіть у тих пацієнтів, які лікуються бронходилататорами тривалої дії [18].

БАКД й ІКС у режимі повторюваних небулайзерних інгаляцій незамінні при лікуванні загострень ХОЗЛ. Небулайзерна терапія дозволяє доставити високі терапевтичні дози препаратів у легені в дрібнодисперсному аерозолі за короткий період часу, що недоступно для інших інгаляційних форм. Хворий з інтенсивною задишкою має серйозні труднощі при використанні дозованих інгаляторів. Щоби ввести 5 мг салбутамолу через аерозольний інгалятор потрібно більше години, а в небулізованій формі – в середньому 10 хвилин. Завдяки винайденню більш селективних β_2 -агоністів (салбутамолу) вдалося значно знизити рівень небажаного впливу на міокард [19, 20].

Сучасні ІКС, наприклад флутиказон, при введенні за допомогою небулайзера забезпечують максимальний протизапальний ефект у мінімальній дозі та з мінімальним ризиком системної дії. Відомо, що флутиказону пропіонат характеризується вищою афінністю до глюкокортикоїдних рецепторів і меншою абсолютною біодоступністю, ніж будесонід [21].

Метилксантини (теофілін, доксофілін) є альтернативними засобами, які можуть застосовуватись окремо чи додаватися до препаратів першого та другого вибору при недостатньому контролі симптомів. Проте вони не замінюють інгаляційну терапію, якщо пацієнт не має до неї протипоказань [11]. БАКД (салбутамол) порівняно з метилксантинами забезпечує селективну дію в дихальних шляхах і позбавлений небажаних системних, зокрема серцево-судинних, ефектів.

Антиоксиданти та муколітичні препарати. З цієї групи засобів найбільший досвід застосування має ацетилцистеїн (АЦ). Його рекомендується призначати пацієнтам із частими загостреннями, анамнезом тяжкого куріння. АЦ – відомий антиоксидант і дисульфідоруйнуючий агент, що було підтверджено багатьма дослідженнями. АЦ здатний поповнювати пул іншого важливого антиоксиданту глутатіону при його виснаженні, паралельно здійснюючи функції прямого антиоксиданту для деяких з'єднань. Нещодавно був відкритий новий механізм впливу АЦ – здатність руйнувати тіолізовані білки [12].

Не рекомендовано використовувати муколітичні препарати для запобігання загостренню в пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ. При хронічному кашлі та виділенні мокротиння АЦ може зменшувати ці симптоми. Регулярна терапія муколітиками знижує ризик загострень в окремих групах пацієнтів (рівень доказів В) [11, 13].

Не слід забувати про немедикаментозні методи, які також деталізовані в УКПМД. Відмова від куріння є найбільш ефективним і рентабельним лікуванням ХОЗЛ у курців. Доведено, що припинення куріння уповільнює темпи зменшення ОФВ₁. Тому обов'язок лікаря – надавати допомогу у відмові від куріння за будь-якої нагоди.

Список літератури знаходиться в редакції. 

ДОВІДКА «ЗУ»

Небулізовані форми БАКД й ІКС у короткий час створюють високі терапевтичні концентрації в легенях, що сприяє швидкому полегшенню симптомів. Муколітики з різними шляхами введення допомагають підібрати оптимальну терапію кожному пацієнту з продуктивним кашлем і полегшити їхній стан.

На сьогодні в Україні представлені розчини салбутамолу сульфату (в 1 мл – 1 мг салбутамолу) в однодозових контейнерах, які призначені для небулайзерної терапії, в тому числі для лікування хворих на ХОЗЛ. Салбутамол – селективний бронхолітик, визнаний золотим стандартом БАКД. Бронхолітичний ефект від застосування небулізованого салбутамолу розпочинається вже на 4-5-й хвилині після інгаляції та триває 4-6 годин. Нині на ринку України доступний небулізований салбутамол з удосконаленим складом діючої та допоміжних речовин.

Як ІКС у хворих із діагностованою бронхообструкцією при загостренні препаратами вибору можуть бути лікарські засоби у вигляді однодозових контейнерів із діючою речовиною флутиказону пропіонат (в 1 мл розчину – 1 мг флутиказону) для застосування зі струминним небулайзером. Флутиказону пропіонат має високу спорідненість і тривалий зв'язок із ГКС-рецепторами людини, що забезпечує потужну протизапальну дію (*Bootsma et al. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 924-930. *Доза: 1500 мкг*).

Як муколітична терапія хворим з інфекційним загостренням ХОЗЛ на госпітальному етапі може бути призначений ацетилцистеїн у формі ін'єкцій (внутрішньом'язовий або внутрішньовенний), муколітик із потужними антиоксидантними властивостями. Широко застосовується в лікуванні пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні з інфекційно-запальними гострими захворюваннями чи загостреннями бронхолегеневих захворювань. Особливістю ацетилцистеїну серед муколітиків є його прямий муколітичний ефект без посилення секреції в дихальних шляхах, початок дії з перших годин введення та здатність потенціювати дію антибактеріальної терапії (*Bonanomi et al. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies on acetylcysteineL. Eur. J. Respir. Dis. 1980; 61 (suppl. 111): 45-51*).



Обґрунтований контроль
бронхоспазму та запалення
на госпітальному етапі

ПРОДУКТ РОЗРОБЛЕНИЙ
спеціально для пацієнтів із
загостренням бронхіальної астми
та ХОЗЛ*



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДЕРКАСТ®

Склад. Діючі речовини: 1 мл теофіліну моногідрату (у перерахунку на теофілін) 2 мг, калію хлорид 0,3 мг, магнію хлорид гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,2 мг. Допоміжні речовини: динатрієва сіль буриштинової кислоти, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Основні фізико-хімічні властивості.** Прозора безбарвна рідина. **Фармакологічна група.** Засіб для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. **Скантини.** Теофілін, комбінація без психолептиків. Код АТХ R03D A54. **Показання.** Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (інше пароксизмальне апное), «легеневе серце». **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, а також до інших похідних скантини, гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, некомпенсована хронічна серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, порушення AV-провідності, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, крововиля у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гострофазовий рефлекс, епілепсія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі та напоїв, що містять метилксантини (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола), споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), оскільки ці речовини можуть посилювати стимулюючу дію теофіліну на центральну нервову систему. Для теофіліну може посилитися при одночасному застосуванні алупринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафілукасту, циметидину, нізатидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флуоксаміну, флуконазолу, фторінолону, фторосеміду, імідазепаму, ізоніазиду, інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоніста кальцію івералемі, дилтіаземі, інкоміцину, макродів, аміодарону, мікселітину, метотрексату, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенциду, пропафенону, пропафенону, ранітідину, такрину, тібаденазолу, тілопідину, вілоксаніну або вакцин проти грипу. **Особливості застосування.** Перед введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла. З обережністю застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки при вірусній інфекції, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміжуркової залози, тяжкій гіпосії, цукровому діабеті, глаукомі, особам похилого віку (від 60 до 70 років). **Застосування в період вагітності або грудного вигодовування.** Препарат протипоказаний при вагітності. За необхідності застосування препарату слід припинити грудне вигодовування. **ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНИМ ТЕКСТОМ ІНСТРУКЦІЇ**

*ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень.

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує застосовувати ДЕРКАСТ® з цілями, що відносяться від прописаних в інструкції. Перед призначенням ДЕРКАСТ®, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника із застосування препарату. PC: PCA/15632/01/01

ЮРІЯ-ФАРМ

03141 м. Київ, вул. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Ю.Ю. Кобеляцкий, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии

Коронавирусная инфекция в условиях пандемии продолжает набирать силу. Даже самые развитые в экономическом и в медицинском отношении страны испытывают большие сложности в контроле над распространением и лечением данной патологии. Это связано с тем, что ни один из фармпрепаратов еще не продемонстрировал свою безопасность и эффективность для лечения пациентов с COVID-19 [11]. Несмотря на отсутствие эффективной этиотропной терапии и вакцинопрофилактики, пациенты с COVID-19 нуждаются в оказании медицинской помощи. На что следует ориентироваться врачам, оказывая помощь данной категории пациентов? В первую очередь на те патогенетические процессы, которые протекают в организме больного, на синдромы и симптомокомплексы, которые наблюдаются в процессе лечения. Ниже приведен обзор актуальных данных о патологических процессах, протекающих в организме пациентов с COVID-19, в систематизированном виде.

Возможные пути вирусной инвазии и иммунный ответ

Как и большинство других представителей семейства коронавирусов, бетакоронавирус обладает высокой видовой специфичностью, но едва заметные генетические изменения могут значительно изменить тропизм тканей, спектр хозяев и патогенность.

Домен, связывающий рецептор белка оболочки S (S) SARS-CoV-2, структурно сходен с доменом SARS-CoV, несмотря на вариацию аминокислот в некоторых ключевых остатках. Дальнейший обширный структурный анализ убедительно свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может использовать рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) для проникновения в клетки – тот же рецептор, облегчающий SARS-CoV инфицирование эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов 2 типа, синтезирующих легочный сурфактант. В целом белок коронавируса делится на домены S1 и S2, в котором S1 отвечает за связывание рецептора, а домен S2 – за слияние с клеточной мембраной. Домен S1 SARS-CoV и SARS-CoV-2 содержит около 50 постоянных аминокислот. Идентификация нескольких ключевых остатков (Gln493 и Asn501), которые регулируют связывание домена рецептора SARS-CoV-2 с АПФ-2, еще раз подтверждает, что SARS-CoV-2 приобрел способность к передаче от человека к человеку.

Сразу после связывания с рецептором вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки, где сталкивается с врожденным иммунным ответом. Для продуктивного заражения нового хозяина SARS-CoV-2 должен быть способен подавлять или уклоняться от передачи сигналов врожденного иммунитета. Тем не менее в значительной степени неизвестно, как SARS-CoV-2 удается избежать иммунного ответа и стимулировать патогенез. Учитывая, что COVID-19 и SARS имеют сходные клинические особенности, SARS-CoV-2 может иметь механизм патогенеза, сходный с SARS-CoV. В ответ на инфекцию SARS-CoV система интерферона (IFN) 1 типа индуцирует экспрессию IFN-стимулированных генов (ISG) для ингибирования репликации вируса. Чтобы преодолеть эту противовирусную активность, SARS-CoV кодирует по меньшей мере 8 вирусных антагонистов, которые модулируют индукцию IFN и цитокинов для уклонения от эффекторной функции ISG.

Реакция иммунной системы хозяина на вирусную инфекцию путем воспаления и клеточной антивирусной активности имеет решающее значение для ингибирования репликации и распространения вируса. Однако чрезмерный иммунный ответ вместе с литическим воздействием вируса на клетки приведет к прогрессированию патогенеза. Прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и обширное повреждение легких при COVID-19 являются дополнительными признаками того, что АПФ-2 могут быть путем проникновения для SARS-CoV-2, поскольку известно, что эти рецепторы широко присутствуют на реснитчатых клетках эпителия дыхательных путей и альвеолоцитах 2 типа, синтезирующих сурфактант и определяющих воздушность легких.

Исследования показывают, что более высокое количество CD3 и CD4 Т-клеток может защитить пациентов от развития ОРДС, но пока аналогичное заключение невозможно сделать в отношении летальности. Количество CD8 было значительно выше у тех, кто выжил. Эти результаты указывают на важную роль CD4 и CD8 Т-клеток в развитии и течении пневмонии при COVID-19. Более ранние исследования показали, что SARS-CoV, который, как сообщалось, имеет те же рецепторы проникновения в клетку, что и SARS-CoV-2, может инфицировать иммунные клетки, включая Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги.

Цитокиновый шторм у пациентов с SARS и COVID-19

Синдром высвобождения цитокинов (CRS), или цитокиновый шторм, является формой синдрома системного воспалительного ответа [12].

Развитие цитокинового шторма является потенциально фатальным иммунным состоянием, которое характеризуется быстрым делением и гиперактивностью Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и гиперпродукцией более чем 150 воспалительных цитокинов и хемокинов, которые высвобождаются иммунными или неименными клетками [13]. В сыворотке пациентов с диагнозом SARS наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-12, интерферона гамма (IFN γ), IFN- γ -индуцированного белка-10 (IP10), макрофагального воспалительного белка-1A (MIP1A) и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP1), которые связаны с воспалением и серьезным повреждением легких. Также сообщается, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме, включая IL-1, IL-2, IL-7, фактор некроза опухоли (TNF α), GSCF, MCP1, по сравнению со здоровыми взрослыми. Важно отметить, что у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) уровни GSCF, IP10, MCP1 и TNF α значительно выше, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ. Это позволяет предположить, что цитокиновый шторм может быть основной причиной тяжести заболевания. Неожиданной находкой у таких пациентов стало повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-4, что было необычным явлением для острой фазы вирусной инфекции.

Неконтролируемая продукция воспалительных цитокинов способствует острому повреждению легких и развитию ОРДС [13]. ОРДС сопровождается окислительным повреждением липидов цитомембран, увеличением содержания активных форм кислорода в 10 раз, выбросом лизосомальных протеаз. Развивается апоптоз легочных эпителиальных и эндотелиальных клеток, происходит повреждение клеточного барьера, возрастает сосудистая проницаемость, следствием чего являются отек и гипоксия [1].

Высвобождение большого количества цитокинов тесно связано с развитием следующих клинических симптомов:

➤ IFN γ обуславливает лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость (данный симптомокомплекс



Ю.Ю. Кобеляцкий

традиционно в нашей стране носит название синдрома эндогенной интоксикации. – Прим. авт.);

➤ TNF α может быть причиной гриппоподобных симптомов, напоминающих IFN γ с лихорадкой, общим недомоганием и слабостью, но также может обуславливать повышенную проницаемость сосудов, кардиомиопатию, повреждение легких и синтез белков острой фазы;

➤ IL-6 может приводить к повышению сосудистой проницаемости, активации системы комплемента и коагуляционного каскада, приводящих к характерным симптомам тяжелого CRS, таким как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром);

➤ следует отметить, что IL-6, вероятно, обуславливает кардиомиопатию, вызывая дисфункцию миокарда, которая часто наблюдается у пациентов с CRS;

➤ кроме того, активация эндотелиальных клеток также может быть одним из признаков тяжелого CRS. Эндотелиальная дисфункция может привести к капиллярной утечке, гипотензии и коагулопатии [12].

Эндотелиальная дисфункция

Сердечно-сосудистые ткани или клетки, которые экспрессируют рецепторы АПФ-2, потенциально подвержены риску инфицирования SARS-CoV-2. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) потеря АПФ-2 в результате интернализации рецепторов, вызванной SARS-CoV-2, обострит ССЗ. Снижение экспрессии рецепторов АПФ-2 в сосудистой стенке способствует развитию эндотелиальной дисфункции и воспалению, особенно при таких сопутствующих заболеваниях, как атеросклероз и диабет [17].

При развитии эндотелиальной дисфункции происходит нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов: эндотелий начинает работать в пользу уменьшения вазодилатации, а также провоцирует развитие воспалительных процессов и тромбообразование. Обычно такое нарушение работы эндотелия сопровождается нарушением коагуляции, повышением уровня фибриногена, снижением процессов фибринолиза и антикоагуляции, также при этом усиливается высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фактора Виллебранда. Одним из основных медиаторов сосудистого эндотелия, который оказывает вазодилатирующее действие, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, является оксид азота (NO). NO способен изменять диаметр сосудов разного калибра, обеспечивает их расширение и улучшение микроциркуляции. При эндотелиальной дисфункции происходит значительное снижение продукции NO, что приводит к преобладанию действия вазоконстрикторов, тромбосана A2, серотонина; кроме того, значительно усиливается адгезия тромбоцитов.

При повреждении эндотелия в результате вирусного воздействия на ткани легких происходит снижение продукции NO вследствие усиленного его разрушения из-за действия свободных радикалов, снижение доступности предшественника NO – L-аргинина, эндотелийзависимой вазодилатации. L-аргинин представляет собой частично заменимую аминокислоту, из которой под влиянием NO-синтетазы эндотелия производится NO. Экзогенное поступление L-аргинина как субстрата для синтеза NO является патогенетически обоснованным путем уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции [18].

Клиническая характеристика больных COVID-19

Согласно данным китайских авторов, 80,9% случаев заболевания были легкими, 13,8% – тяжелыми, 4,7% –

критическими [3]. Симптомы инфекции COVID-19 появляются после инкубационного периода примерно в 5,2 дня. Период от появления симптомов COVID-19 до смерти варьирует от 6 до 41 дня с медианой 14 дней. Этот период зависит от возраста и состояния иммунной системы пациента. Он был короче среди лиц старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Наиболее распространенные симптомы в начале болезни – лихорадка, кашель и усталость, в то время как более поздние симптомы включают появление мокроты, головную боль, кровохарканье, диарею, одышку и лимфопению.

Коронавирус является «великим имитатором». Симптоматика может быть похожа практически на любую патологию. С самого начала инфекция была недооценена и неправильно понята. Это не просто лихорадка и кашель, приводящие к нарушениям дыхания, как думали вначале. Можно ее перепутать с простудой и гриппом. Она может проявляться желудочно-кишечными нарушениями – диареей, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе. Также возможны покраснение глаз, насморк, потеря вкуса и обоняния, мышечные боли, усталость, появление сыпи по всему телу, области отека и красноты в виде пятен. В более тяжелых случаях отмечены нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, почечное повреждение, спутанность сознания, головные боли, судороги, синдром Гийена-Барре, обмороки и проблемы с гликемическим контролем.

Клинические признаки, выявленные с помощью компьютерной томографии грудной клетки, представлены двусторонней интерстициальной пневмонией и частым развитием симптома «матового стекла». Среди других признаков следует отметить РНК-емию, респираторный дистресс-синдром взрослых, острую сердечную недостаточность, которые приводили к смерти.

По данным визуализации, в некоторых случаях множественные очаги наблюдались в субплевральных областях обоих легких, что, вероятно, вызывало как системный, так и локализованный иммунный ответ и приводило к усилению воспаления.

COVID-19 показала некоторые уникальные клинические особенности, которые включают тропность к нижним дыхательным путям, что проявляется более редкой встречаемостью симптомов поражения верхних дыхательных путей, таких как ринорея, чихание и боль в горле. Кроме того, на основании результатов рентгенограммы грудной клетки при поступлении в некоторых случаях отмечается инфильтрат в верхней доле легкого.

Важно отметить, что в то время как у пациентов, инфицированных COVID-19, развивались желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, аналогичные расстройства желудочно-кишечного тракта редко встречались при инфекциях MERS-CoV или SARS-CoV. Поэтому важно протестировать образцы фекалий и мочи, чтобы исключить потенциальный альтернативный путь передачи, особенно через работников здравоохранения, пациентов и т. д. Следовательно, разработка методов для идентификации различных способов передачи, таких как пробы фекалий и мочи, срочно необходимы для внедрения стратегий по подавлению и/или минимизации передачи и для разработки терапевтических средств для борьбы с данным заболеванием.

Респираторные проявления COVID-19 [4]

Пневмония COVID-19, несмотря на то что в большинстве случаев подпадает под берлинское определение ОРДС, – это специфическое заболевание, отличительными признаками которого являются *тяжелая гипоксемия, сопровождающаяся почти нормальным состоянием дыхательной системы* (более 50% из 150 пациентов, оцененных авторами и дополнительно подтвержденных несколькими коллегами в Северной Италии). Такая комбинация почти никогда не встречается при тяжелом ОРДС. Эти пациенты с выраженной гипоксической болезнью, несмотря на единую этиологию (SARS-CoV-2), могут иметь совершенно разную симптоматику: нормальное дыхание («тихая» гипоксемия) или выраженная одышка; отвечают на NO или нет; глубоко гипоканнический или нормо-/гиперканнический вариант дыхательной недостаточности; способность реагировать на положение лежа на животе или нет. Следовательно, та же болезнь на самом деле представляет собой внушительную неоднородность.

Выдвигается гипотеза, что различные варианты течения COVID-19 у пациентов ОИТ определяются взаимодействием следующих факторов:

- тяжестью инфекции, реакцией, физиологическими резервами и сопутствующими заболеваниями;
- ответной дыхательной реакцией на гипоксемию;

– временем, прошедшим между началом заболевания и наблюдением в больнице.

Взаимодействие между этими факторами приводит к развитию спектра заболеваний, проявляющихся в виде двух основных «фенотипов»:

– тип L, характеризующийся низкими эластичностью (т. е. высокой податливостью), отношением вентиляции к кровотоку, весом и рекрутабельностью легких;

– тип H, характеризующийся высокими эластичностью, шунтом справа налево, весом и рекрутабельностью легких.

Алгоритм ведения больных со средним и тяжелым ОРДС и COVID-19 предусматривает:

– более высокое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ);

– использование миорелаксантов для достижения респираторных целей;

– положение на животе 12-16 ч в день вплоть до использования 24-часовой инфузии миорелаксантов для устранения асинхронии с респиратором и повышенного пикового давления в дыхательных путях;

– применение протокола отлучения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), который включают ежедневную оценку на готовность к спонтанному дыханию;

– минимизацию непрерывной или прерывистой седации путем нацеливания на конкретные конечные точки титрования (легкая седация, если отсутствуют противопоказания) либо путем ежедневного прерывания продленной седативной инфузии [19];

– использование рекрутмент-маневра, если больной отвечает на повышенное ПДКВ;

– использование короткого курса глюкокортикоидов;

– рассмотрение возможности использования ингаляций NO и вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при стабильной гемодинамике (вено-артериальной – при шоке).

Факторы риска, связанные с развитием ОРДС и прогрессированием от ОРДС до смерти, включали пожилой возраст, нейтрофилию, дисфункцию органов и коагулопатию (например, более высокий уровень лактатдегидрогеназы и D-димера).

Тяжесть повреждения легких коррелировала с обширной легочной инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами и более высоким количеством этих клеток в периферической крови у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. Нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов. Нейтрофилы рекрутируются в легкие цитокинами, которые затем активируются и высвобождают токсичные медиаторы, что сопровождается обширным образованием свободных радикалов и активных форм кислорода. Они, в свою очередь, подавляют эндогенные антиоксиданты, что приводит к окислительному повреждению клеток легочной ткани [20].

Ранее опубликованные контролируемые клинические испытания с N-ацетилцистеином показали, что у пациентов с ОРДС снижена концентрация глутатиона в плазме и эритроцитах. Было также показано, что жидкость альвеолярного эпителиального покрова пациентов с ОРДС имеет дефицит общего глутатиона по сравнению с нормальными участками. Глутатион является одним из главных антиоксидантов организма, который, как было показано, играет важную роль в антиоксидантной защите, метаболизме питательных веществ и регуляции клеточных событий, включая продукцию цитокинов и иммунный ответ.

В исследовании у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, у которых развился ОРДС, было более высокое количество нейтрофилов, чем у пациентов без ОРДС, что, возможно, приводило к активации нейтрофилов для выполнения реализации иммунного ответа против вируса, но в то же время способствовало цитокиновому шторму.

Гиперкоагуляция и тромбоз [10]

У большинства критических больных COVID-19 прежде всего определяются респираторные симптомы (пневмония и ОРДС), но многие из них прогрессируют до более тяжелых системных проявлений заболевания и полиорганной недостаточности. Многие больные не отвечают адекватно на респираторную поддержку и даже ЭКМО. Это значит, что существует что-то еще, что не укладывается в рамки пневмонии и ОРДС. Одним из наиболее значимых проявлений, связанных с плохим прогнозом, является развитие коагулопатии.

На основании находок итальянских врачей при аутопсиях более 50 умерших критических больных COVID-19 преимущественно определялись респираторные изменения (пневмония и ОРДС). Однако, по заключению авторов,

это не пневмония в строгом смысле данного понятия, а *тромбовоспаление, приводящее к коагулопатии и эндотелиальной дисфункции с диффузным микро- и макротромбозом*. Легкие поражаются в наибольшей степени, так как в них наибольший уровень воспаления.

На основании продолжающейся смены концепций есть мнение не проводить рутинно компьютерную томографию, как и не переводить рано больных на ИВЛ. Прежде всего это связано с тем, что вентиляция легких без адекватного кровотока в них является бесполезной. Основная идея вентиляции – в улучшении оксигенации, для чего необходимо оптимальное соотношение вентиляции и перфузии и сохранности механизма венозной гипоксической вазоконстрикции. В действительности 9 из 10 больных умирают вследствие сердечно-сосудистых, а не респираторных причин. *Это венозный макротромбоз, а не пневмония, определяет летальность!* Исследователи обнаружили, что у критических больных COVID-19 имеется относительно сохраненная механика легких, что не согласуется с классическим определением ОРДС, а больше похоже на сосудистую легочную патологию. Представляется, что по крайней мере у значительной части больных пусковым механизмом дыхательной недостаточности в действительности являются тромбоз и эндотелиальная дисфункция.

Подтверждением этих слов являются данные американских авторов о 5 случаях рефрактерной дыхательной недостаточности, сопровождавшейся шоком, требовавшей механической вентиляции. По мнению исследователей, причиной претерминального состояния может быть легочный микро- и макротромбоз. Тромболитическая терапия ингибитором тканевого тромбопластина (tPA) для растворения тромбов во всех случаях сопровождалась улучшением альвеолярной вентиляции, оксигенации и/или явлений шока.

Использование простых и доступных лабораторных маркеров необходимо при ведении пациентов с COVID-19. Имеется несколько сообщений об очень высокой частоте как артериальных, так и венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19. Частота венозной тромбоэмболии достигала 25%, а некоторые больные умерли от этого осложнения. Дополнительным подтверждением вышесказанного является повышенная частота инфарктов, инсультов и многих других тромботических заболеваний у пациентов вследствие сложных, но хорошо изученных патофизиологических механизмов.

Лабораторные маркеры, включая D-димер, были у этих пациентов значимыми. При пороговом значении D-димера 1,5 мкг/мл для прогнозирования венозной тромбоэмболии чувствительность составила 85,0%, специфичность – 88,5%, отрицательная прогностическая ценность – 94,7%. Исследователи предположили, что D-димеры можно использовать для мониторинга эффективности действия антикоагулянтов, хотя эта практика не является общепринятой.

Среди гематологических изменений у больных коронавирусной инфекцией можно отметить повышение D-димера, фибриногена и других воспалительных маркеров. В отличие от классического ДВС-синдрома у этих больных степень увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) часто меньше, чем удлинения протромбинового времени (вероятно, в связи с повышением уровня фактора VIII). Развитие ДВС-синдрома может наступить на последующих стадиях развития болезни и определять ухудшение прогноза.

Введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) было рекомендовано для лечения COVID-19, что связано с улучшением прогноза у тяжелых пациентов с этим заболеванием и коагулопатией с учетом противовоспалительных свойств НМГ. 28-дневная летальность при терапии НМГ была ниже у пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией (SIC ≥ 4 баллов) или уровнем D-димера $>3,0$ мкг/мл (в 6 раз выше нормы).

Принимая во внимание повышенный риск венозного тромбоэмболизма у пациентов с COVID-19, нужно учитывать лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами и новыми оральными антикоагулянтами (НОАК), НМГ, нефракционированным гепарином (НФГ) с или без механической тромбопрофилактики для выявления предпочтений у больных в ОИТ в остром периоде заболевания. Пациенты должны получать обычные профилактические дозы НМГ (предпочтительнее) или НФГ 5000 МЕ 2 р/день подкожно. Нет данных по использованию адаптированных доз антикоагулянтов (высоких

Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии

Продолжение. Начало на стр. 18.

профилактических или терапевтических) или продленной тромбопрофилактики после выписки. НМГ и НФГ являются препаратами для бриджинг-терапии, если больной принимал до заболевания НОАК или антагонисты витамина К (варфарин). По данным многих авторов, необходимо постоянно мониторировать у больных количество тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ, уровень D-димера и фибриноген.

С учетом критичной роли тромбовоспаления и эндотелиальной дисфункции в условиях цитокинового шторма противовоспалительные препараты должны быть использованы на ранних этапах болезни, что может сыграть свою роль в динамике заболевания и его исхода.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [6]

Почему COVID-19 вызывает пищеварительные симптомы, которые сейчас рассматриваются в группе основных? В отдельных публикациях говорится о наличии данных проявлений инфекции у 50% больных. Во-первых, как уже обсуждалось выше, SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV и может проникать в организм человека, связываясь с АПФ-2, что вызывает повреждение ткани печени из-за повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2, вызванной компенсаторной пролиферацией гепатоцитов. Во-вторых, SARS-CoV-2 косвенно или непосредственно повреждает пищеварительную систему через воспалительную реакцию. Цепная реакция воспалительных факторов и виремия могут повредить пищеварительную систему. Исследования показывают, что вирусная РНК обнаруживается в образцах стула у 53,4% пациентов. Энтеропатические вирусы могут непосредственно повредить слизистую оболочку кишечника и вызвать пищеварительные симптомы, но дальнейшие исследования должны подтвердить это предположение. В-третьих, кишечная флора колонизирует в кишечнике человека, ее количество удивительно и разнообразно. Кишечная флора выполняет множество важных физиологических функций в организме, таких как влияние на обмен веществ, регуляция развития и созревания иммунной системы, а также оказывает антибактериальные эффекты. Сам вирус может вызывать нарушения со стороны кишечной флоры, которые могут привести к пищеварительным симптомам. Наконец, кишечник является крупнейшим иммунным органом в организме. Изменения в составе и функции флоры желудочно-кишечного тракта влияют на дыхательные пути через общую слизистую иммунную систему, и расстройства со стороны флоры дыхательных путей также влияют на пищеварительный тракт посредством иммунной регуляции. Этот эффект называется *осью «кишечник – легкие»*, что может объяснить, почему пациенты с COVID-19 и пневмонией часто имеют пищеварительные симптомы.

Любопытно, что пациенты с пищеварительными симптомами редко имели сопутствующие заболевания органов пищеварения, в том числе значительные печеночные изменения. Тем не менее у них выявлено повышение трансаминаз (АСТ и АЛТ). Отмечено, что по мере увеличения тяжести заболевания симптомы нарушения пищеварения становятся более выраженными. Это может быть связано с вирусной нагрузкой и репликацией вируса в желудочно-кишечном тракте, что приводит к более тяжелым заболеваниям.

Другим объяснением является более позднее обращение за медицинской помощью пациентов с внелегочными симптомами, которые могут иметь место даже без какой-либо респираторной симптоматики, и, следовательно, больные попадают в лечебные учреждения на более поздней и менее излечимой стадии заболевания.

Бактериальные и грибковые осложнения при COVID-19, сепсис

Пациенты с пневмонией, особенно в тяжелом состоянии, могут столкнуться с сопутствующей или перекрестной инфекцией бактериальных патогенов, например золотистого стафилококка, во время лечения в больнице. Учитывая высокий уровень бактериальной инфекции

у критических пациентов с COVID-19, важно проверить динамику прокальцитонина и С-реактивного белка для своевременной диагностики и вмешательства при бактериальной инфекции.

Согласно последним руководящим принципам клинической практики ATS/IDSA (2019), помимо противовирусного лечения пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, клиницисты должны эмпирически назначать антибактериальную терапию пациентам, у которых первоначально имелись тяжелые заболевания:

- обширная пневмония;
- дыхательная недостаточность;
- гипотония и лихорадка;
- ухудшение после первоначального улучшения или отсутствие улучшения после 3-5 дней противовирусного лечения.

Таким образом, антибиотикотерапия рекомендуется при лечении пациентов с COVID-19 на основании доказанной бактериальной инфекции.

В рекомендации 43 SCCM/SSC/ESICM сказано, что у пациентов с COVID-19, дыхательной недостаточностью и механической вентиляцией *рекомендуется использовать эмпирический метод назначения антимикробных/антибактериальных препаратов (слабая рекомендация, доказательства низкого качества)*. Примечание: если лечащая бригада начинает эмпирическую противомикробную терапию, необходимо *ежедневно оценивать деэскалацию, повторно оценивать продолжительность терапии и спектр охвата возбудителей на основе результатов микробиологического исследования и клинического состояния пациента*.

Некоторые пациенты с COVID-19 подвержены риску вторичных грибковых инфекций из-за ослабления клеточного иммунитета, вызванного вирусными инфекциями, применением глюкокортикоидов и/или антибиотиков широкого спектра. Необходимо соблюдать бдительность из-за возможной инвазивной кандидозной инфекции.

Противогрибковые средства можно применять при таких обстоятельствах:

- пациенты принимают антибиотики широкого спектра действия в течение 7 и более дней;
- пациенты получают парентеральное питание;
- пациенты проходят инвазивное обследование или лечение;
- пациенты имеют положительную культуру кандиды в образце, полученном из 2 и более частей тела.

Необходимо соблюдать бдительность из-за возможности инвазивного легочного аспергиллеза.

Противогрибковые препараты, например, могут применяться при соблюдении таких условий:

- пациенты принимают глюкокортикоиды в течение 7 и более дней;
- у пациентов наблюдается агранулоцитоз;
- у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких регистрируется положительный результат в образце, полученном из дыхательных путей.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [21]

Поражение многих органов стало очевидным с момента появления COVID-19 – *на скорость прогрессирования заболевания сильно влияет наличие сопутствующих заболеваний и внелегочных повреждений органов*. ОРДС, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, шок и полиорганная недостаточность приводят к смерти. Поэтому полное внимание к сопутствующим заболеваниям и потенциальным травмам органов имеет решающее значение для осуществления профилактических и защитных мер. Признание этого может помочь в сортировке ведения отдельных пациентов, сводя к минимуму риск декомпенсации [22].

Наиболее уязвимыми в плане осложненного течения инфекции являются пациенты с сопутствующими ССЗ. Они подвержены большему риску развития тяжелой формы заболевания и имеют худший прогноз. Мета-анализ, включивший 46 248 пациентов с подтвержденной COVID-19, показал, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертензия (17%), диабет (8%) и ССЗ (5%). ССЗ и гипертензия были более

распространенными в группе тяжелых по сравнению с нетяжелыми (отношение шансов 3,42 и 2,36 соответственно). Сопутствующие ССЗ также связаны с более высокой летальностью. С другой стороны, широко распространено мнение, что COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на саму сердечно-сосудистую систему, вызывая или усугубляя повреждение сердца. Имеются сообщения о кардиогенном поражении у пациентов без ССЗ, а также о случаях исключительно сердечных проявлений.

Несмотря на высокую частоту возникновения ОРДС у больных (до 23,3%), большой проблемой в дополнение к респираторной недостаточности и шоку является развитие рефрактерной сердечной недостаточности с признаками кардиогенного шока. Остается неясным, является ли это результатом прямого повреждения миокарда инфекцией, стрессовой кардиомиопатии, сходной с другими формами шока, либо правожелудочковой сердечной недостаточности из-за продолжительного ОРДС.

Точный механизм вовлечения сердечно-сосудистой системы в COVID-19 еще не совсем понятен, однако обычно наблюдаются повышенные уровни биомаркеров сердца. В исследовании, проведенном Wang и соавт., 7,2% пациентов имели либо повышенные уровни тропонина, либо новые нарушения на электрокардиограмме/эхокардиограмме, свидетельствующие о травме сердца [15].

АПФ-2 экспрессируется в сердце в значительном количестве, предоставляя возможность для АПФ-2-зависимой инфекции миокарда. Цитокиновый шторм из-за системного воспаления и гипоксического состояния вследствие ОРДС, которые вызывают чрезмерные уровни внеклеточного кальция, приводящие к апоптозу миоцитов, также являются возможными механизмами повреждения. Нарушения артериального давления могут также наблюдаться в ответ на болезнь. Кроме того, отмечается сердцебиение из-за аритмии. Тип аритмий изменчив, а этиология может быть многофакторной, начиная гипоксическим состоянием, вызванным ОРДС, и заканчивая миокардитом. Также сообщалось о пациентах со сниженной фракцией выброса и увеличением сердца. Следовательно, необходимо рассматривать возможность дальнейшего долгосрочного воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, такого как риск сердечной недостаточности, и продолжить его изучение.

Хотя точный патогенез поражения почек при инфекции COVID-19 неясен, сообщается, что острое поражение почек (ОПП) при данном заболевании сопровождается сепсис, полиорганную недостаточность и шок, а это позволяет предположить, что причиной ОПП является острый тубулярный некроз. Имеются исследования, основанные на анализе одноклеточных транскриптомов, подтверждающие экспрессию рецептора АПФ-2 в клетках почек, что свидетельствует о вероятности прямого повреждения почечных клеток SARS-CoV-2. Это также подтверждается недавним обнаружением SARS-CoV-2 в образце мочи от инфицированного пациента.

При COVID-19 могут наблюдаться серьезные повреждения печени. Wong и соавт. показали, что 14,8-53,1% пациентов с COVID-19 имели повышенные уровни АЛТ, АСТ и билирубина в течение заболевания, причем билирубин демонстрировал наименьшее повышение. Кроме того, они сообщили, что тяжесть повреждения печени пропорциональна тяжести самой инфекции COVID-19.

Изменения со стороны психики и центральной нервной системы (ЦНС)

Пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 часто имеют такие симптомы, как сожаление и обида, одиночество и беспомощность, депрессия, беспокойство и фобия, раздражение и недосыпание. У некоторых пациентов могут быть приступы паники.

Психологические исследования в изолированных отделениях показали, что у около 48% пациентов с подтвержденной COVID-19 при раннем поступлении проявился психологический стресс – в большинстве случаев в виде эмоциональной реакции на стресс.

Среди критических пациентов высок процент делирия. Существует даже сообщение об энцефалите, вызванном инфицированием SARS-CoV-2.

Было высказано предположение, что вирусная инвазия ЦНС SARS-CoV-2 возможна с помощью синапс-связанного пути, наблюдаемого для других корона-вирусов, таких как SARS-CoV, и может привести к неврологическим осложнениям, включая атаксию, судороги, невралгию, потерю сознания, острые цереброваскулярные заболевания и энцефалопатию. Мао и соавт. сообщили, что у 36,4% их когорты были неврологические проявления, причем у тяжелых пациентов имелись острые цереброваскулярные заболевания, нарушение сознания и повреждение скелетных мышц [23].

Подходы к терапии COVID-19

Особенности патогенеза заболевания обуславливают комплексный подход к лечению пациентов с корона-вирусной инфекцией.

Исходя из того, что на данный момент отсутствует этиотропная терапия, доказавшая свою высокую эффективность, подходы к лечению пациентов с COVID-19 должны включать в себя патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию.

Решение о применении лечения с недоказанной эффективностью или экспериментального лечения принимается врачом в согласовании с пациентом и в соответствии с национальным законодательством.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения от 13 марта 2020 г. указано, что лечение легкой формы COVID-19 должно включать симптоматическую терапию и мониторинг; при тяжелой форме необходимы кислородная терапия, мониторинг и лечение коинфекций [24].

Пациенты требуют дополнительных мер для лечения ОРДС и септического шока, а также профилактики развития осложнений.

Терапия должна включать:

- антикоагулянты – НМГ (в т. ч. с учетом их противовоспалительных свойств на фоне гипервоспаления);
- противовоспалительные препараты, которые способны «гасить» цитокиновый шторм;
- антибактериальные средства;
- противовирусные препараты;
- стероиды – только при рефрактерном шоке и ОРДС.

По мере прогрессирования дыхательной недостаточности возникает необходимость в ЭКМО вследствие гипоксемии, дистрибутивного и кардиогенного шока. Летальность у этих пациентов в большей степени обусловлена дыхательной недостаточностью и шоком.

Следует также сказать о лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) больных COVID-19. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии этих препаратов на течение и исход заболевания. Однако риск коагулопатии и новых тромботических событий как артериальных, так и венозных, что сопряжено с осложненным течением COVID-19, требует продолжения приема ИАПФ и БРА для контроля артериальной гипертензии и снижения рисков.

Еще одним важным моментом на фоне частого развития ОРДС и возможности сердечной дисфункции в дополнение к активным расширяющимся инфильтратам в легких являются стратегии управления жидкостью. Известно, что жидкостная реанимация оказывает свое потенциально терапевтическое действие главным образом за счет увеличения напряженного объема кровообращения, что приводит к улучшению венозного возврата и сердечного выброса. Если эти эффекты не ожидаются из-за сопутствующих патофизиологических механизмов (например, из-за атаки цитокинового шторма и снижения сердечной функции), агрессивное введение жидкости может привести к перегрузке объемом и ее обширным неблагоприятным последствиям у пациентов с уже уменьшенным дыхательным резервом из-за легочных инфильтратов. Сообщалось, что ограниченная начальная стратегия жидкостной реанимации (т. е. предотвращение перегрузки) может быть выгоднее по сравнению с удалением жидкости после более либерального введения. Активный и взвешенный подход для достижения отрицательного баланса жидкости также оправдан, как только клиническое состояние пациента считается стабилизированным, в т. ч. жидкостная деэскалация и использование диуретиков и заместительной почечной терапии (ЗПТ). В дополнение к вышеупомянутым преимуществам ЗПТ в контексте управления жидкостным балансом могут быть полезны возможность быстрого развертывания устройства и простота использования выделенных ультрафильтрационных машин (например, возможность использования периферического венозного доступа), поскольку число инфицированных пациентов

во всем мире быстро растет с чрезмерным использованием имеющихся ресурсов [7].

Пациенты с тяжелыми формами СПОН – наиболее сложная группа больных ОИТ. Их состояние не может быть стабилизировано только с помощью медикаментозной терапии. Здесь нужен другой подход, который позволит не просто поддерживать или заместить недостаточно функционирующий орган. В этих сложных случаях может потребоваться экстракорпоральная поддержка органа (extracorporeal organ support – ECOS), но в настоящее время терапия с поддержкой нескольких органов (multiple organ support therapy – MOST) рассматривается как наиболее прогрессивный метод. Особенно это важно у больных COVID-19 с быстрым нарастанием полиорганной дисфункции. Поэтому не только и не столько ЗПТ, сколько мультиорганная поддерживающая терапия, – такова стратегическая линия использования эфферентной терапии у критических больных. У пациентов с пневмонией цитокиновый шторм может быть следствием не только непосредственного действия вируса, но и повреждающих эффектов ИВЛ и ЭКМО, что также ведет к полиорганной дисфункции. Методы гемоперфузии в состоянии снизить уровень цитокинов и частично восстановить иммунный гомеостаз. Сочетание гемоперфузии с непрерывной ЗПТ (HP/CRRT) усиливает эффективность и обеспечивает возможность дополнительной органной поддержки.

В рекомендациях по диагностике и лечению корона-вирусной пневмонии сказано:

- нужно предпринять усилия для выяснения причин повреждения почек (гипоперфузия, нефротоксические препараты);
- при лечении больных с повреждением почек нужно сосредоточить усилия на регуляции водного баланса, кислотно-основного состояния и электролитного состава;
- показания для непрерывной ЗПТ включают в себя гиперкалиемию, ацидоз, отек легких и перегрузку жидкостью, регулирование жидкостного баланса при полиорганной недостаточности;
- процедуры для очищения крови, включающие в себя плазмообмен, адсорбцию, перфузию и фильтрацию крови/плазмы, могут удалять воспалительные факторы и блокировать цитокиновый шторм, уменьшая повреждение за счет воспалительных изменений в организме.

Важным является раннее начало экстракорпоральной поддержки. Эффективность ранней ЗПТ при ОПП заключается в профилактике и предотвращении прогрессирования полиорганной недостаточности, снижении потребности в диализе за счет уменьшения сроков диализозависимой стадии, снижении летальности и аппаратной нефропротекции.

Выводы

На основании анализа литературы можно говорить о нескольких важных заключениях относительно тактики ведения больных COVID-19.

- 1 Высокая вирулентность вируса SARS-CoV-2 остается плохо понятной.
- 2 Определяющими в патогенезе развития коронавирусной патологии являются цитокиновый шторм и неконтролируемое воспаление, которое приводит к тромбо-воспалению и генерализованной эндотелиальной дисфункции с диффузным микротромбозом и развитием полиорганной недостаточности.
- 3 Вирус может маскировать проявления другой патологии. У части больных респираторной симптоматики нет, а появляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, что затягивает своевременную госпитализацию. Ось «кишечник – легкие» является важной для предупреждения ухудшения респираторной симптоматики при наличии желудочно-кишечных проявлений.
- 4 Респираторные нарушения проявляются интерстициальной двухсторонней пневмонией (единственный специфический симптом COVID-19) и нетипичным ОРДС с нормальной механикой легких. Респираторная тактика зависит от фенотипа пневмонии.
- 5 Неудачи вентиляции состоят в том, что нарушение вентилиционно-перфузионных соотношений вследствие диффузного микротромбоза легочных сосудов может любой режим вентиляции сделать неэффективным до устранения коагулопатии. Важно также учитывать возможность повреждения легких, связанную с механической вентиляцией и ЭКМО.
- 6 Гемодинамические нарушения сопряжены либо с риском развития острой сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом и потребностью

в инотропах, либо с прогрессированием полиорганной недостаточности до септического шока, потребностью в вазопрессорах.

- 7 Реже, однако достаточно постоянно в структуре полиорганной недостаточности присутствуют почечная, печеночная дисфункции, а также нарушения со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта и иммунного гомеостаза.
- 8 Наиболее комплексным методом, который может быть применен даже на этапе полиорганной дисфункции, является эфферентная терапия путем комбинации гемоперфузии и непрерывной ЗПТ, способная снижать уровни циркулирующих цитокинов, особенно при использовании антицитокиновых фильтров, а также осуществлять мультиорганную поддержку.
- 9 Сегодня применяется персонализированный подход к лечению больных COVID-19, основанный на индивидуальной реакции пациентов на проводимую терапию, с широким использованием клинико-лабораторной динамики (в т. ч. специфических органных маркеров) и визуального мониторинга (ультразвуковое исследование, эхо- и кардиография).

Литература

1. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. Int. J. Infect. Dis. 2020 Mar 12; 94: 44-48.
2. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner A., Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. J. Infect. Public Health. 2020 May; 13 (5): 667-673.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb; 395 (10223): 497-506.
4. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern. Med. 2020 Mar 13.
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J. Autoimmun. 2020 May; 109: 102433.
6. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am. J. Gastroenterol. 2020 May; 115 (5): 766-773.
7. Kazory A., Ronco C., McCullough P. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). 2020 Apr 16; 0 (0): 1-6.
8. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. Blood Purif. 2020; 49 (3): 255-258.
9. Ronco C., Ricci Z., Husain-Syed F. From multiple organ support therapy to extracorporeal organ support in critically ill patients. Blood Purif. 2019; 48 (2): 99-105.
10. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Levi M., Clark C., Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2020 Apr 23.
11. Електронний ресурс [Режим доступу]: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331640/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Off-label_use-2020.1-eng.pdf.
12. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome. J. Immunotherapy Cancer. 2018 June 15; 6 (1): 56.
13. Sun X. et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Apr 25; S1359-6101(20)30048-4.
14. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? J. Med. Virol. 2020; 10: 1002.
15. Wang J., Zhang R., Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. Int. J. Cardiol. 2020 Apr 6. pii: S0167-5273(20)31385-1.
16. Richard I., Horowitz A., Phyllis R., Freeman B., Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. Respir. Med. Case Rep. 2020 Apr.
17. South A.M., Diz D.I., Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. Published April 13, 2020.
18. Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом / Н.В. Снігир [та ін.] // Ліки України. – К.: Медпромінфо, 2016, № 3. – С. 53-56.
19. Електронний ресурс [Режим доступу]: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
20. Horowitz R.I. et al. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. Respir. Med. Case Rep. 2020 Apr 21; 30: 101063.
21. Ronco C. et al. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. Blood Purif. 2020 Mar 13; 49 (3): 1-4.
22. Sevim Zaim et al. COVID-19 and multi-organ response. Curr. Probl. Cardiol. 2020 Apr 28: 100618.
23. Mao L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. Published online April 10, 2020.
24. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim Guidance. 13 March 2020.

Бактеріальний кон'юнктивіт: як розпізнати та яку тактику обрати?

Кон'юнктивіт, напевне, є найчастішою патологією в практиці офтальмологів амбулаторної ланки. Так, за даними літератури, в США приблизно 6 млн осіб щороку стикаються з цією проблемою (Chen F.V. et al., 2018). Бактеріальний кон'юнктивіт трапляється рідше, ніж вірусний та алергічний, але, на відміну від них, частіше призводить до ускладнень, отож потребує адекватного лікування.

Етіологія: від стафілокока до хламідій

Найпоширенішим збудником бактеріального кон'юнктивіту в дітей є *Haemophilus influenzae*, за ним слідують *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* (Leung et al., 2018; Pichichero et al., 2011; Epling et al., 2012).

У дорослих причиною захворювання найчастіше виступають *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, тоді як *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae* трапляються рідше, ніж у дітей. Останнім часом спостерігається поступове збільшення частоти кон'юнктивітів, зумовлених метициліно-резистентним золотистим стафілококом (MRSA) (Azari et al., 2013).

Користувачі контактних лінз чутливіші до грамнегативних інфекцій, а в тяжкохворих госпіталізованих пацієнтів часто виділяють *Pseudomonas aeruginosa* (Høvdning et al., 2008; Epling et al., 2012).

У новонароджених може мати місце вертикальна передача *Neisseria gonorrhoeae* та *Chlamydia trachomatis*, що призводить до розвитку гострого бактеріального кон'юнктивіту відповідної етіології. Ці мікроорганізми також можуть спричиняти очну інфекцію в сексуально активних підлітків і дорослих (Beal et al., 2006).

Клінічна картина: як розпізнати бактеріальну інфекцію?

Пацієнти з бактеріальним кон'юнктивітом найчастіше скаржаться на почервоніння, слъзотечу

та виділення з одного чи обох очей. Також можуть відзначатися біль, свербіння, зниження гостроти зору, світлобоязнь.

Важливо розуміти, що симптоми кон'юнктивітів різної етіології дуже схожі, й це ускладнює їх диференціальну діагностику. Вважається, що гнійні чи слизово-гнійні виділення характерніші для бактеріального кон'юнктивіту, натомість водянисті – для вірусного чи алергічного. Утім, деякі дослідження показують: на основі цих симптомів важко правильно диференціювати кон'юнктивіти. Водночас такі ознаки, як склеювання повік, наявність кірочок, відсутність свербіння/печіння, а також відсутність кон'юнктивіту в анамнезі, з великою ймовірністю вказують на бактеріальну природу (Sheikh et al., 2005; Høvdning et al., 2008; Epling et al., 2012; Azari et al., 2013).

На користь бактеріального кон'юнктивіту свідчать і нещодавня травма ока чи носіння контактних лінз. Встановлено, що бактеріальний кератит трапляється в середньому в 30 з 10 тис. користувачів контактних лінз (Epling et al., 2012).

У дітей із бактеріальним кон'юнктивітом нерідко одночасно виявляють отит, зокрема, при гемофільній інфекції – приблизно у 25% (Pichichero et al., 2011; Epling et al., 2012).

Бактеріологічне дослідження необхідне за підозри на гонококову чи хламідійну інфекцію (новонароджені, дорослі та підлітки з активним статевим життям, гострим перебігом захворювання та ясними гнійними виділеннями з очей), за рецидивного перебігу кон'юнктивіту чи неефективності емпіричної антибіотикотерапії.

Можливі ускладнення та вибір тактики

Прогноз неускладненого бактеріального кон'юнктивіту сприятливий. Повне одужання настає не тільки після проведення антибіотикотерапії, а й у разі відсутності лікування. Проте слід пам'ятати, що ускладненнями бактеріального кон'юнктивіту можуть бути кератит, виразка та перфорація рогівки й навіть сліпота. Отже, активне лікування більш виправдане, ніж очікувальна тактика. Крім того, в низці досліджень було показано, що застосування топічних антибіотиків сприяє прискоренню одужання, зниженню ризику передачі інфекції та рецидивів, пришвидшенню повернення до школи чи роботи, зменшенню ризику небезпечних ускладнень.

Дані цих досліджень були проаналізовані в систематичному огляді Кокранівської співпраці (Sheikh, Hurwitz, 2012). До метааналізу було включено 11 рандомізованих клінічних досліджень за участю 3673 пацієнтів. Було показано, що використання топічних антибіотиків підвищувало частоту ранньої клінічної ремісії на 36% (BP 1,36; 95% ДІ 1,15-1,61), мікробіологічної ремісії – на 55% (BP 1,55; 95% ДІ 1,37-1,76).

Антибіотикотерапія бактеріального кон'юнктивіту обов'язкова в імуноскомпрометованих осіб, користувачів контактних лінз, за підозри на гонококову чи хламідійну інфекцію. Саме в цих категорій пацієнтів ризик ускладнень є найвищим.

Лікування: акцент на виборі антибіотика

У переважній більшості випадків бактеріального кон'юнктивіту достатньо емпіричної місцевої антибіотикотерапії. Системного лікування потребує кон'юнктивіт, зумовлений гонококовою чи хламідійною інфекцією. Пероральні антибактеріальні засоби показані також у разі одночасного перебігу бактеріального кон'юнктивіту й гострого отиту.

Що стосується емпіричної топічної антибіотикотерапії, то слід обирати препарати широкого спектра дії з покриттям грампозитивних і грамнегативних бактерій. Найчастіше в клінічній практиці для лікування бактеріальних кон'юнктивітів застосовують фторхінолони, аміноглікозиди, макроліди та комбінацію поліміксину В із триметопримом. На жаль, до багатьох представників цього списку в збудників сформувалася стійкість.

Одним із найвідоміших досліджень щодо оцінки антибіотикорезистентності збудників очних інфекцій є TRUST (The Ocular Tracking Resistance in The U.S. Today). У його рамках вивчалася чутливість таких патогенів, як *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae*, до таких антибіотиків: ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пеніцилін, азитроміцин, тобраміцин, триметоприм і поліміксин В. Дослідники встановили, що сприйнятливість метициліночутливого стафілокока (MSSA) до фторхінолонів становила 79,9-81,1%, до азитроміцину – 54,3%, до пеніциліну – 9,8%, до поліміксину В – 0%, до тобраміцину – 92,7%, до триметоприму – 97,6%. Істотно гіршу чутливість продемонстрував MRSA: до фторхінолонів – 15,2%, до азитроміцину – 6,1%, до пеніциліну – 0%, до поліміксину В – 0%, до тобраміцину – 36,4%, до триметоприму – 93,9%. Тобто єдиним препаратом, який показав високу активність щодо MRSA, був триметоприм. Водночас ізоляти *H. influenzae* були на 100% сприйнятливі до всіх випробуваних агентів, окрім триметоприму, активність якого була нижчою (81,3%). Усі ізоляти *S. pneumoniae* були чутливими до гатифлоксацину, левофлоксацину та моксифлоксацину; 89,8% штамів були сприйнятливими до ципрофлоксацину. Чутливість до азитроміцину виявили 77,6% ізолятів *S. pneumoniae*, до триметоприму – 77,6%, до тобраміцину – лише 2%. Усі штами пневмокока були стійкими до поліміксину В. Отже,

найкращі показники активності щодо більшості збудників, окрім MRSA, продемонстрували фторхінолони. Більш свіже дослідження ARMOR (Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms) свідчило приблизно такі самі тенденції, як і TRUST.

3-поміж топічних фторхінолонів у вигляді очних крапель, представлених на українському ринку, на окрему увагу заслуговує препарат Офтаквікс (левофлоксацин). Нагадаємо, що левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину й переважно цей ізомер чинить антибактеріальну дію. У дослідженні Lichtenstein і співавт. (2003) порівнювали ефективність і безпеку 0,5% офтальмологічного розчину левофлоксацину з відповідними показниками для 0,3% офлоксацину та плацебо в лікуванні бактеріального кон'юнктивіту в дітей. **Було показано вищу частоту мікробної ерадикації в групі левофлоксацину (87%) порівняно з групою офлоксацину (62%; $p \leq 0,032$) й, тим більше, плацебо (24%; $p < 0,001$) у дітей віком 2-11 років.**

Після інстиляції левофлоксацин добре зберігається в слізній плівці. У ході дослідження здорових добровольців середні концентрації левофлоксацину в слізній плівці, виміряні через 4 та 6 год після місцевого застосування, становили 17,0 та 6,6 мкг/мл відповідно. Через 4 год після введення дози в 5 із 6 добровольців концентрації дорівнювали ≥ 2 мкг/мл. У 4 із 6 учасників ж концентрація спостерігалася й через 6 год після інстиляції. Саме тому левофлоксацин можна використовувати не так часто, як інші антибактеріальні очні краплі, що позитивно впливає на прихильність пацієнтів до лікування.

На комплекс також впливає тривалість курсу терапії. Для досягнення клінічної та мікробіологічної ремісії бактеріального кон'юнктивіту при застосуванні препарату **Офтаквікс достатньо 5 днів**, що підтверджено в рандомізованому контрольованому дослідженні Hwang і співавт. (2003), у якому вивчали ефективність і безпеку 0,5% очних крапель левофлоксацину порівняно з плацебо. Автори показали, що 5-денний курс лікування левофлоксацином забезпечив 90% частоту мікробіологічної ерадикації, що вдвічі перевищувало відповідний показник у групі плацебо ($p < 0,001$). Аналогічні показники клінічного вилікування були значно вищими в групі 0,5% левофлоксацину порівняно з плацебо ($p < 0,05$). Крім того, в пацієнтів, які отримували 0,5% очні краплі левофлоксацину, відзначено значно швидше усунення більшості очних симптомів бактеріального кон'юнктивіту порівняно з учасниками, котрі отримували плацебо.

Офтаквікс може бути препаратом вибору не тільки при гострому бактеріальному кон'юнктивіті, а й у разі хронічного бактеріального блефарокон'юнктивіту. Ефективність 0,5% очних крапель левофлоксацину при цій патології було доведено в дослідженні Ycastayo-Miranda та співавт. (2008).

Препарат Офтаквікс характеризується хорошим профілем безпеки. Так, у вищезгаданому дослідженні Hwang і співавт. (2003) частота небажаних явищ у групах левофлоксацину та плацебо була зівставною. Топічні фторхінолони вважаються токсичнішими для епітелію рогівки, ніж інші протимікробні засоби. Проте в дослідженні Nan і співавт. (2013) левофлоксацин не впливав негативно на загоєння епітеліальної рани після хірургії катаракти. Bezswada та співавт. (2008) показали, що **левофлоксацин є найменш цитотоксичним для кератоцитів й епітеліальних клітин рогівки людини порівняно з іншими фторхінолонами, включно з гатифлоксацином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином та офлоксацином.**

Отже, місцева емпірична антибіотикотерапія є оптимальною терапевтичною стратегією в більшості випадків бактеріального кон'юнктивіту. Чудовим вибором є препарат Офтаквікс (0,5% очні краплі левофлоксацину), що має високу активність стосовно більшості збудників очних інфекцій (окрім MRSA) та надійну доказову базу щодо ефективності та безпеки.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Santen

A Clear Vision For Life®*

ОФТАКВИКС®

Левифлоксацин/капли глазные

Широкий спектр действия как против грамотрицательной, так и против грамположительной микрофлоры¹

Высокая проникающая способность в ткани глаза²

Минимальная кератотоксичность в классе фторхинолонов³

5 дней**

Рекомендованный курс лечения – 5 дней

* Ясное зрение для жизни.
** Обычный период лечения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОФТАКВИКС®.
2. Ruzhijev T. et al., 2006.
3. Kaji Y., Oshika T. J. of the Eye, 2007;24(9):1229-1232.

Состав: Дюва решение. Состав дюва решения: 1 мл капель, очни містить лево-флоксацину нитрату 5,12 мг еквівалентно 5 мг лево-флоксацину. **Форматарегулятивна група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Левифлоксацин. Код ATX S01A E05. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Левифлоксацин є 4-хіномерою розміщеної пікрасної резонансної олеоцину. Антибактеріальний дію має переважно 4-хіомер олеоцину. Левифлоксацин – антибактеріальний засіб з групи фторохінолонів, причиною активності бактеріальних топозімераз IV – ДНК-граз та топоізомераз IV. Для левифлоксацину у гарантованих бактерій спрямована переважно на ДНК-граз, а у гарантованих бактерій – на топоізомераз IV. **Показання.** Місцеве лікування бактеріальних кон'юнктивітів очей інфекцій, спричинених мікроорганізми, чутливими до левифлоксацину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активних речовин левифлоксацину, на інші хініони або до будь-якого іншого компонента препарату. **Важеліші з інших лікарських засобів та інші види взаємодій.** Не проводили спеціальних досліджень щодо взаємодії цього препарату з іншими лікарями. При паралельному застосуванні різних місцевих очей лікарських засобів інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хвилин. **Особливості застосування.** Препарат не можна вводити під очні контакти. Ризик очей сидіть безпосередньо у період відділу очей. Контактні линзи. Під час лікування бактеріального запалення очей інформація не слід носити контактні линзи. Дітям. Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні очей дорослі і дітей віком від 1 року. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Відсутність даних щодо застосування левифлоксацину у період вагітності немає. Дослідження на тваринах є недостатньою основою впливу на перебіг вагітності і розвиток плода і ембріона, подолати гострального розвитку. Можливий ризик для людини невідомий. Препарат сидіть застосовувати у період вагітності лише у випадку, якщо потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода. **Склад застосування та дози.** Офіційного складу застосування. Для одержавного використання. По 1-2 краплі в кожне око (очі) кожен 2 години до 8 разів на добу протягом перших двох днів після пробірки, а потім 4 рази на добу з 3 го по 5 го дня. Частота лікування залежить від тяжкості симптомів захворювання. Після клінічного та бактеріологічного перебігу хвороби. Заставте термін лікування становить 5 днів. Годування груддю. Левифлоксацин проникає у грудне молоко. Проте у терапевтичних дозах Офтаквикс® не впливає на дитину. Очі краплі Офтаквикс® у період годування груддю сидіть застосовувати лише у випадку, якщо потенційна користь переважає можливий ризик для дитини. Фертильність. Левифлоксацин не спричиняє порушення фертильності щурів при експозиції, що значно перевищує максимальний вплив на людину після застосування в очі. **Побічні реакції.** Ознайомилися з переліком можливих побічних реакцій в новій інструкції для медичного застосування. **Термін придатності 3 роки.** Після відкриття пакеці з таблетками-растворимими краплями очей сидіть використовувати протягом 3 місяців після розкриття пакеці. **Умова зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл крапель (розчину) у флакончикі; по 10 флакончиків у картонній коробці. По 1 флакончик у флакончикі у картонній коробці. **Категорія лікарства.** За рецептом. **Виробник.** Santen AB, Шведська Сантен Oy, Finland. **Місце виробництва виробника та його адреса місця проведення діяльності.** Нінтіякантан, 20, 33720 Тампере, Фінляндія/Nintykankatu 20, 33720 Tampere, Finland. Реєстраційне посвідчення N УА10401/01/01 від 04.04.2016.

Цей матеріал не являється рекламою лікарського засобу, що містить виключно наукову і медичну справочну інформацію, призначений для персонального використання і / или предоставлен по запиту. Перед назначением любого препарата, упомянутого в инструкции по применению, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции изготовителя по применению препарата. SANTEN не рекомендует применять продукты в целях, которые отличаются от тех, которые описаны в инструкции по применению данной продукции. Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах. Изготовлено апрель 2016 года до апреля 2021.

Представительство «Сантен Ой» в Украине: г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корпус 7-Б, офис 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

PQ-QU-UA-0001



Офтальмологічна галузь вітчизняної медицини в умовах коронавірусної пандемії

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) змінила функціонування всіх сфер життєдіяльності, в т. ч. медицини, й офтальмології зокрема. Опубліковані наразі наукові повідомлення свідчать: новий коронавірус здатен спричиняти фолікулярний кон'юнктивіт незначної тяжкості, що клінічно не відрізняється від вірусних кон'юнктивітів іншого генезу та передається шляхом контакту інфікованого аерозолі з кон'юнктивою (Chen L. et al., 2020). Однак в умовах пандемії всякий пацієнт, який відвідує офтальмолога, незалежно від діагнозу, чинників ризику чи місця проживання, може бути інфікований (Американська академія офтальмології, 2020).

Рекомендації Королівського коледжу офтальмологів (Велика Британія) вказують, що всі планові офтальмохірургічні процедури повинні бути відкладені. Відтермінувати необхідно також будь-які амбулаторні консультації, крім тих випадків, коли пацієнт має високий ризик швидкого значного пошкодження органа зору чи його функцій. Рутинні консультації-скринінги діабетичної ретинопатії мають бути перенесені, крім ситуацій високого ризику (наприклад, лікування вагітних). Для надання медичної допомоги в незначних випадках рекомендовано застосування телефонних або віртуальних консультацій. Іншими важливими протиепідемічними заходами є зменшення часу очікування пацієнта в медичному закладі, впровадження соціального дистанціювання в зонах очікування, зменшення допустимої кількості супровідників, мінімізація часу контакту пацієнта та лікаря, збір анамнезу телефоном або за допомогою відеозв'язку, початок визначення гостроти зору з найменшого доступного пацієнту розміру букв із метою пришвидшення обстеження, уникнення інструментальних досліджень (визначення поля зору, оптична когерентна томографія, ультразвукове дослідження), якщо вони не є критично необхідними для встановлення діагнозу, зменшення тривалості обстеження за допомогою щільної лампи.



Питання стану офтальмологічної галузі в умовах коронавірусної пандемії ми обговорили з **професором кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктором медичних наук Оксаною Петрівною Вітовською.**

? Запровадження карантинних заходів значно вплинуло на розклад науково-практичних конференцій в Україні та світі. Які українські просвітницькі заходи в офтальмології вдалося провести онлайн, а які довелося перенести на другу половину року?

– На жаль, більшість науково-практичних заходів було скасовано та перенесено на наступний рік. Велику щорічну традиційну конференцію OphthalmicHub, яка мала відбутися в березні, перенесено на кінець жовтня. До участі в OphthalmicHub було зареєстровано орієнтовно 2000 учасників; під час заходу мали виступити близько 20 закордонних і 80 вітчизняних експертів. Зрозуміло, що конференцію такого масштабу неможливо провести в онлайн-форматі, тому сподіваємося, що вона все-таки відбудеться восени. Всеукраїнський альянс офтальмологів проводить також невеликі конференції (до 1000 учасників), наприклад OphthalmicLight, яку було проведено онлайн.

– Підтримуючи загальнодержавні ініціативи стосовно дистанційного навчання та професійного вдосконалення, Всеукраїнський альянс офтальмологів провів низку таких заходів. Проект Ophthalmic iSchool тривав 6 тиж, передбачав 15 лекцій і 150 тестових завдань із 3 тематичних модулів, у яких узяли участь близько 2000 лікарів. В онлайн-формат було переведено проект під назвою «Офтальмолог без проблем», який поєднував майстер-класи та наукову частину з таких тем, як офтальмологія та психологія. Психологічна складова курсу стосувалася питань спілкування з пацієнтом і вирішення конфліктних ситуацій. Протягом карантину було проведено також 4 тематичні вебінари, в роботі кожного з яких узяли участь близько 400 лікарів. Іще одним досягненням можна вважати семінар OphthalmicHub Online, проведений 11 квітня в співпраці з білоруськими колегами, під назвою «Помилки в менеджменті патологій переднього відрізка ока». Матеріали семінару можна знайти у вільному доступі на Youtube-каналі Всеукраїнського альянсу офтальмологів. До прямого ефіру долучилися 1,5 тис. лікарів-офтальмологів, а кількість переглядів відеозапису перевищила 5,5 тис.

? Як проходить навчання українських офтальмологів і лікарів загальної практики в режимі онлайн?

– Підтримуючи загальнодержавні ініціативи стосовно дистанційного навчання та професійного вдосконалення, Всеукраїнський альянс офтальмологів провів низку таких заходів. Проект Ophthalmic iSchool тривав 6 тиж, передбачав 15 лекцій і 150 тестових завдань із 3 тематичних модулів, у яких узяли участь близько 2000 лікарів. В онлайн-формат було переведено проект під назвою «Офтальмолог без проблем», який поєднував майстер-класи та наукову частину з таких тем, як офтальмологія та психологія. Психологічна складова курсу стосувалася питань спілкування з пацієнтом і вирішення конфліктних ситуацій. Протягом карантину було проведено також 4 тематичні вебінари, в роботі кожного з яких узяли участь близько 400 лікарів. Іще одним досягненням можна вважати семінар OphthalmicHub Online, проведений 11 квітня в співпраці з білоруськими колегами, під назвою «Помилки в менеджменті патологій переднього відрізка ока». Матеріали семінару можна знайти у вільному доступі на Youtube-каналі Всеукраїнського альянсу офтальмологів. До прямого ефіру долучилися 1,5 тис. лікарів-офтальмологів, а кількість переглядів відеозапису перевищила 5,5 тис.

Мультидисциплінарний семінар, проведений 30 квітня, було присвячено особливостям лікування діабетичної ретинопатії. У цьому семінарі взяли участь не лише офтальмологи, а й суміжні спеціалісти – член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Б.М. Маньковський і завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор М.В. Хайтович. Семінар було призначено для офтальмологів, сімейних лікарів та ендокринологів. До роботи заходу долучилися понад 1200 осіб, кількість переглядів запису наразі перевищує 7 тис.

Окрім цих найбільш масштабних заходів, було проведено низку вебінарів, у ході яких спеціалісти у вузьких галузях офтальмології відповідали на запитання учасників. Отже, можна сказати, що карантин простимулював активність дистанційного навчання лікарів.

Кожен із перелічених проєктів передбачає не лише надання інформації, а й обговорення дискусійних питань і відповіді на тематичні тести. Зареєстровані учасники, котрі відповіли на тестові запитання, мали можливість отримати сертифікат безперервного професійного розвитку.

? Як пандемія COVID-19 може вплинути на подальше впровадження медичної реформи в Україні з огляду на те, що лікарі первинної ланки повинні дедалі більше залучатися до діагностики та лікування захворювань зору?

– Це надзвичайно складне питання. Найперше слід встановити спектр задач, які ставляться перед лікарем первинної медичної допомоги. До цих задач передусім належать надання невідкладної допомоги, скринінг і моніторинг перебігу основних офтальмологічних захворювань. Однак є винятки: пацієнти з тяжкими станами, котрі потребують невідкладної допомоги, зокрема з проникною травмою ока, повинні підлягати лікуванню у вузького спеціаліста. Стосовно впливу карантину, ймовірно, що велика кількість проведених онлайн освітніх заходів добре позначиться на фаховій підготовці сімейних лікарів з офтальмології й інших вузьких спеціальностей. Можливо, пандемія та карантин сприятимуть розвитку телемедицини, оскільки в умовах неможливості очної зустрічі значна кількість консультацій відбувалася в телефонному режимі чи за допомогою гаджетів із можливістю фото- та відеозйомки. Сімейні лікарі можуть стати активними користувачами телемедицинських технологій.

? Розкажіть, будь ласка, про зміни в національних і міжнародних рекомендаціях для офтальмологів, пов'язані з пандемією. Як оцінюється ризик зараження новим коронавірусом серед офтальмологів? Яких заходів слід дотримуватися офтальмологам, щоби знизити ризик зараження та поширення вірусу? Які засоби індивідуального захисту слід застосовувати при огляді пацієнтів? Як карантинні заходи впливають на планове лікування пацієнтів із патологіями органа зору, а також на скринінг очних захворювань у загальній популяції?

– Уже з'явилися публікації, котрі свідчать, що новий коронавірус знаходять не лише в слині, а й у слізній рідині. Найчастішим офтальмологічним проявом COVID-19 є кон'юнктивіт (1-3% усіх випадків, хоча на початку пандемії називали цифри в межах 15%), який являє собою один із найпоширеніших патологічних станів у повсякденній роботі офтальмолога. Тобто ймовірність інфікування лікарів цієї спеціальності є немалою. Це обґрунтовує доцільність застосування ними засобів індивідуального захисту (окулярів, масок, щитків) і відповідної організації надання медичної допомоги. Серед найпростіших протиепідемічних заходів – дотримання відстані між лікарем і пацієнтом у 1,5 м під час спілкування, користування окулярами, спеціальними щитками на приладах, відмова від проведення прямої офтальмоскопії, а також часта обробка дверних ручок, приладів й інших поверхонь

антисептиками. Процес огляду за допомогою щільної лампи є особливо небезпечним моментом офтальмологічної консультації, оскільки під час нього відстань між пацієнтом і лікарем становить близько 40 см. Із метою запобігання інфікуванню слід використовувати спеціальні накладки, що перешкоджають потраплянню часточок слини з рота пацієнта на обличчя лікаря.

Варто спланувати надання медичної допомоги, відтермінувавши планові втручання, не пов'язані із загрозою втрати зору. Найнебезпечнішими офтальмологічними розладами, що супроводжуються ймовірністю втрати зору та потребують невідкладної допомоги, є гострі запальні процеси (увеїти), гострі порушення кровообігу в зоровому нерві, тромбоз/емболія центральної вени сітківки, гострий напад глаукоми, набухання кришталика з різким підвищенням внутрішньоочного тиску та неможливістю його медикаментозного контролю, свіже відшарування сітківки, а також травми, опіки, проникні поранення. В Україні офтальмологічна медична практика майже зупинилася, планові хірургічні втручання з приводу катаракти чи глаукоми не проводяться, не виконуються лазерні втручання, відтерміновано інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-препаратів, але продовжують роботу кабінети та центри травм ока. Ми очікуємо на пом'якшення карантину, хоча як у приватних, так і в державних клініках і нині цілком можливо налагодити офтальмологічне лікування з дотриманням усіх необхідних протиепідемічних заходів (соціальне дистанціювання, обробка приміщень, застосування засобів індивідуального захисту). На жаль, уже сьогодні ми розуміємо, що після скасування карантину значно збільшиться кількість пацієнтів із тяжкими хронічними ураженнями очей (увеїти, вікова макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, глаукома), котрі не можуть зараз отримати медичну допомогу.

В опублікованій 2019 року першій Всесвітній доповіді щодо проблем зору наголошується, що включення офтальмологічної допомоги до національних планів і пакетів базового медичного обслуговування є важливим елементом у роботі кожної країни з досягнення загального охоплення послугами охорони здоров'я. Хоча від очних захворювань пацієнти не помирають, люди, котрі втрачають зір, порівнюють свій стан саме зі смертю, а сліпота є не тільки важливою медичною проблемою, а й серйозним соціально-економічним викликом. Хотілося би, щоб це положення зазначеної доповіді стало дороговказом на шляху реформування вітчизняної системи охорони здоров'я.

? Чи є статистичні дані стосовно очних проявів інфекції COVID-19? Чи відрізняються очні прояви COVID-19 від таких, які можуть спостерігатися при гострих респіраторних вірусних інфекціях?

– Загалом не відрізняються. Абсолютна більшість вірусних кон'юнктивітів характеризуються схожою клінічною картиною, встановити точну етіологію патологічного процесу можливо лише за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Слід зауважити, що в низці випадків вірусний кон'юнктивіт або почервоніння очей були єдиною ознакою COVID-19, тобто офтальмолог має бути особливо настороженим у таких випадках.

Щодо частоти поширення кон'юнктивітів, то статистичні дані значно різняться. Як указано вище, в різних публікаціях фігурують дані від 1 до 15%. Описаний також випадок виявлення нового коронавірусу в слізній рідині з подальшим одужанням і негативним тестом на вірус, через 2 тиж після чого коронавірусний кон'юнктивіт з'явився повторно. На сьогодні немає одностайної думки – мало місце повторне зараження чи рецидив першого захворювання. Інформація з цього питання накопичується, й після завершення пандемії можна буде зробити точніші висновки про розповсюдженість коронавірусного кон'юнктивіту.

Необхідно пам'ятати, що звичайний грип та аденовірусна інфекція також нерідко супроводжуються ураженням кон'юнктиви.

? Пандемія вплине на хід українських досліджень в офтальмології, зокрема присвячених макулярному набряку та хворобі сухого ока?

– Для проведення досліджень потрібні спілкування з пацієнтами та робота в лабораторіях, однак умови карантину дають змогу лише осмислювати раніше набраний матеріал і готувати статті до публікацій. Тому в повному обсязі дослідження триватимуть лише після припинення чи хоча би значного пом'якшення карантинних заходів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

AMERICAN ACADEMY
OF OPHTHALMOLOGY®

Американська академія офтальмологів: важлива інформація для офтальмологів під час пандемії

Оновлення від 21.04.2020

Американська академія офтальмологів надає важливу та конкретну інформацію, корисну для спеціалістів галузі офтальмології, щодо нового коронавірусу SARS-CoV-2, який є особливо небезпечним і може призвести до тяжкого захворювання дихальних шляхів – COVID-19.

Що слід знати:

- низка доповідей містять припущення, що SARS-CoV-2 може зумовлювати легкий ступінь фолікулярного кон'юнктивіту, котрий не відрізнити від іншої вірусної етіології, та передаватися при контакті аерозолію з кон'юнктивою. Проте на цьому етапі пандемії COVID-19 практично кожен пацієнт, якого спостерігав офтальмолог, міг бути інфікованим SARS-CoV-2 незалежно від встановленого діагнозу, факторів ризику, рекомендацій для відвідування чи місцезнаходження;
- SARS-CoV-2 сприйнятливий до дії дезінфікуювальних засобів на основі спирту та хлорного вапна, котрі офтальмологи зазвичай використовують для дезінфекції своїх інструментів, а також обладнання. Для запобігання передачі SARS-CoV-2 застосовуються такі самі методи дезінфекції оглядових кабінетів, які й раніше використовувалися для уникнення поширення інших вірусних збудників; цих методів рекомендовано дотримуватися до та після кожного відвідування пацієнта;
- академія та посадові особи федеральної влади наполегливо рекомендують лікарям під час огляду пацієнтів, які можуть бути інфіковані SARS-CoV-2, захищати рот, ніс та очі.

Вступ

SARS-CoV-2 – одноланцюговий РНК-вірус, укритий оболонкою, котрий спричиняє захворювання COVID-19; він є наднебезпечним, адже швидко поширюється, має значні показники летальних випадків, особливо серед пацієнтів похилого віку та хворих, які страждають на супутні захворювання, що супроводжуються пригніченням імунітету, а також респіраторні хвороби та цукровий діабет.

Пацієнти зазвичай мають симптоми респіраторного захворювання, як-от підвищення температури тіла, кашель і задишка; діарея здебільшого спостерігається на початку інфекції, також існують повідомлення й щодо кон'юнктивіту. До інших ознак належать головний біль, біль в очах і слабкість; тяжкі випадки характеризуються проявами пневмонії, ниркової недостатності, кардіоміопатії й енцефалопатії. Симптоми можуть проявлятися вже через 2 або 14 днів після контакту з вірусом. Опубліковане 10 березня у «Віснику внутрішньої медицини» дослідження довело, що в середньому інкубаційний період для SARS-CoV-2 становив 5-7 днів; хворі зазвичай уже були інфікованими протягом декількох днів іще до появи симптомів.

У понад 97% симптомних пацієнтів ознаки захворювання проявилися протягом 11,5 дня після інфікування; отримані результати надалі підтверджують необхідність дотримання 14-денного карантину.

Шляхи передачі інфекції

Наразі розуміння процесу поширення COVID-19 переважно ґрунтується на знаннях про інші (вже відомі) схожі коронавіруси. Вважається, що вірус передається від людини до людини через дихальні краплі, що утворюються, коли інфікований кашляє чи чхає. Ще один спосіб розповсюдження – особа контактує з предметами чи поверхнями, зараженими вірусом, а потім торкається свого рота, носа чи очей. Вірусну РНК також виявлено в зразках калу інфікованих пацієнтів, що підвищує ймовірність фекально-орального шляху передачі інфекції.

Існують дані про те, що SARS-CoV-2 переважно поширюється безсимптомним і пресимптомним шляхом. Звіт від 21 лютого в JAMA докладно описує випадок безсимптомного носія, котрий інфікував 5 членів сім'ї, тоді як за результатами проведеної комп'ютерної томографії грудної клітки відхилення не було виявлено. Під час спалаху епідемії в реабілітаційному центрі тривалої медичної допомоги в окрузі Кінг (штат Вашингтон,

США) 30% пацієнтів мали позитивний результат тесту на SARS-CoV-2; в половині з них не спостерігалось симптомів у день проведення тестування. В іншому дослідженні, проведеному в Китаї, швидкість розповсюдження від тих осіб, які мають безсимптомні інфекції або інфекції із симптоматикою, що не відповідають критеріям тестування («незадокументовані»), була нижчою, але все ще значною та (за приблизною оцінкою) вдвічі меншою порівняно з тими, в кого спостерігалися класичні симптоми. Оскільки «незадокументовані» інфекції трапляються частіше, ніж поточні рівні тестування враховують, вони можуть бути ймовірнішим джерелом передачі інфекції, ніж симптомні носії захворювання, котрі мають позитивний тест. Відповідно до даних китайського дослідження за участю 191 позитивного стаціонарного пацієнта з COVID-19 середня тривалість безсимптомного поширення вірусу становила 20 днів; найдовша – 37. Лі Вен'ян, доктор медицини, лікар-офтальмолог, який першим висловив занепокоєння щодо коронавірусу, а пізніше помер від нього, вважав, що був інфікований через безсимптомного пацієнта з глаукомою. У підсумку результати цих звітів указують на безсимптомний і пресимптомний шляхи передачі інфекції як важливі джерела її поширення.

Забруднення навколишнього середовища інфекцією SARS-CoV-2 є ще однією причиною для занепокоєння. У дослідженні, опублікованому в журналі New England Journal of Medicine, вченим вдалося виявити життєздатний SARS-CoV-2 в аерозолях (який існував іще до 3 год після розпилення); водночас в експериментальних умовах була відсутня вентиляція, а це означає, що поведінка вірусу в реальних умовах не обов'язково має бути такою. Дослідження також встановило, що патогенний вірус може зберігатися до 24 год на картоні, до 4 – на поверхнях із міді та від 2 до 3 днів – на пластику й нержавійній сталі. В іншому дослідженні Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC) нещодавніх спалахів COVID-19 на круїзних судах, РНК SARS-CoV-2 (не обов'язково ту, що вказує на патогенний вірус) було знайдено на різних поверхнях, у тому числі в кабінах пасажирів із позитивним тестом, до 17 днів після того, як вони зішли з корабля.

У доповіді Університету штату Небраска (США) вчені використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією для перевірки на SARS-CoV-2 повітря в приміщенні, особистих предметів і поверхонь палат лікарні, де перебували

пацієнти з COVID-19. Автори доповіді виявили докази наявності вірусної РНК у всіх кімнатах (навіть на підвіконнях і в повітрі). Проте патогенний вірус не вийшло культивувати із зібраних зразків повітря. Ці дані відзначають нагальну необхідність використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) відповідно до місцевих рекомендацій, а також бути пильними при митті рук і дезінфекції поверхонь і матеріалів, які можуть бути забрудненими виділеннями з дихальних шляхів інфікованих пацієнтів.

ЗІЗ у практиці офтальмологів

Існують суперечливі думки щодо того, які саме ЗІЗ можна вважати необхідними для офтальмологів, особливо щодо використання масок та окулярів. Повідомлення про смерть офтальмолога й отоларинголога в Китаї й Італії, нові дані про забруднення вірусом навколишнього середовища та зростання поінформованості про безсимптомне та пресимптомне поширення нових інфекцій зумовлюють необхідність захисту рота, носа й очей. Однак світовий дефіцит ЗІЗ і занепокоєння щодо ефективності маски при тривалому її носінні та повторному використанні суттєво вплинули на широке впровадження заходів безпеки в практиці. Рекомендації лікарень у США варіювали від заборони лікарям користуватися масками (за винятком випадків взаємодії з пацієнтами високого ризику) через побоювання щодо їх нестачі до обов'язку всього персоналу та пацієнтів носити хірургічні маски для зменшення безсимптомної передачі.

В осередках значного поширення епідемії деякі лікарні вимагають від осіб, які доглядають за пацієнтами, використовувати маски N95. Академія керується експертними вказівками CDC щодо тривалого носіння масок та їх повторного використання.

Лікування та вакцинація

Наразі не існує перевірених лікарських засобів для профілактики чи терапії інфекції SARS-CoV-2. Серед досліджуваних препаратів виокремлюють хлорохін і гідроксихлорохін, пероральні лікарські засоби, показані при лікуванні малярії та в разі автоімунних порушень, однак залишається занепокоєння щодо їх потенційної кардіотоксичності. Ремдесивір, досліджуваний противірусний препарат, продемонстрував перспективу застосування в нещодавно опублікованому благоїдному дослідженні. Вивчаються антагоністи рецепторів інтерлейкіну-6 моноклональних антитіл для боротьби з так званим цитокиновим штормом, який спостерігається в деяких пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Також докладаються зусилля, спрямовані на використання в лікуванні захворювання реконвалесцентних сироваток. Більше інформації про розробки в лікуванні COVID-19 цими лікарськими засобами можна отримати в CDC.

Наразі не існує вакцини для запобігання інфікуванню, але 5 березня розпочато набір пацієнтів для випробування вакцини проти мРНК коронавірусу на базі Науково-дослідного інституту охорони здоров'я в Сіетлі (штат Вашингтон, США) та Дитячого центру Еморі в Декейтері (штат Джорджія, США). Обидві установи є членами Консорціуму клінічних досліджень з інфекційних хвороб, клінічні випробування відбуваються за підтримки Національного інституту алергії й інфекційних хвороб (NIAID).

Використання хлорохіну та гідроксихлорохіну

Американська академія офтальмологів не визначила стосовно питання застосування хлорохіну

чи гідроксихлорохіну в пацієнтів із COVID-19. Однак в огляді опублікованих рекомендацій щодо використання цих двох препаратів як засобів лікування COVID-19 робоча група Азійсько-Тихоокеанського вітреоретинального товариства виявила, що запропоновані дози в багатьох поточних дослідженнях перевищили максимальну добову дозу, що вважається безпечною в разі тривалого лікування (зазвичай <5 мг/кг реальної ваги для гідроксихлорохіну) при ревматичних та інших хронічних захворюваннях (Mieler W.F., особисте повідомлення, 25.03.2020).

Ризик розвитку незворотної макулопатії при застошуванні більших доз цих лікарських засобів протягом короткого періоду часу невідомий. Пацієнтів слід поінформувати про потенційну можливість токсичного впливу на сітківку ока перед початком лікування. Крім того, необхідність базового обстеження очного дна та/або його фотографування також невідома в разі використання великих доз протягом відносно короткого проміжку часу. Додаткове діагностичне обстеження (як-от електроретинографія) перед початком лікування пацієнта з COVID-19 гідроксихлорохіном недоцільне через недовгу його тривалість. До того ж електроретинографія в поточних умовах збільшує ризик передачі вірусу.

Доки не буде надано більше інформації про токсичний вплив на сітківку, пов'язаної з поточними схемами лікування, рішення необхідно приймати індивідуально, зважаючи на будь-яке захворювання сітківки. Академія закликає офтальмологів ухвалювати рішення на основі наявних наукових доказів.

Зв'язок з офтальмопатологією

Кілька опублікованих повідомлень і нещодавні інформаційні статті свідчать про те, що SARS-CoV-2 може спричиняти кон'юнктивіт, а також бути симптомом інфікування як на ранніх стадіях, так і під час госпіталізації в разі тяжкого перебігу захворювання. Отже, існує ймовірність, що SARS-CoV-2 передається при контакті аерозолію з кон'юнктивою чи рук з очима. Також є дані про присутність РНК SARS-CoV-2 у сльозах пацієнтів із COVID-19 і кон'юнктивітом, хоча патогенний вірус іще не культивований із кон'юнктиви жодного пацієнта з COVID-19.

У дослідженні, опублікованому в Журналі медичної вірусології, з 30 пацієнтів, госпіталізованих щодо COVID-19 у Китаї, в 1 пацієнта був виявлений кон'юнктивіт; також у цього пацієнта була присутня РНК SARS-CoV-2 в очних виділеннях. Це свідчить про те, що вірус може спричинити кон'юнктивіт, а патогенні його частинки можуть перебувати в сльозах пацієнтів із COVID-19 і кон'юнктивітом. Зазначене спостереження було підтверджено в нещодавньому звіті про ситуацію в Китаї та звіті з Італії щодо хворих із кон'юнктивітом в умовах лікування COVID-19.

У великому дослідженні, опублікованому в New England Journal of Medicine, дослідники підтвердили кон'юнктивальну гіперемію в 9 з 1099 пацієнтів (0,8%), госпіталізованих із лабораторно підтвердженим COVID-19 із 30 лікарень по всьому Китаю. Жоден із цих хворих не був оглянутий офтальмологами, в них не було взято проби слізної рідини.

У ретроспективній серії випадків, опублікованій 31 березня в JAMA Ophthalmology, у 12 з 38 клінічно підтверджених епізодів госпіталізації пацієнтів із COVID-19 у провінції Хубей (КНР) спостерігалися офтальмологічні відхилення, що характеризувалися здебільшого хемозом кон'юнктиви ока та/або виділеннями. Два пацієнти мали позитивний кон'юнктивальний мазок на РНК SARS-CoV-2, в одного з них спостерігалися ознаки гіперемії кон'юнктиви, в іншого – хемоз та епіфора. Ця публікація обговорювалася в журналі New England Journal of Medicine Journal Watch, де зазначалося, що в третини пацієнтів зі статті JAMA Ophthalmology був присутній кон'юнктивіт. Ми не погоджуємося з останньою характеристикою; хемоз у тяжкохворих пацієнтів проявляється виходом рідини із судин або перевантаженням рідиною, але не кон'юнктивітом.

Два попередні сигнальні примірники, розміщені на MedRxiv, також свідчать про порівняно низьку ймовірність інфікування вірусом через сльози пацієнтів із COVID-19. У дослідженні Zhang і співавт. за участю 72 пацієнтів із підтвердженим COVID-19 у Медичному коледжі Тонджі в 2 із них було виявлено кон'юнктивіт.

В 1 з 2 хворих на кон'юнктивіт і в жодного з інших 70 пацієнтів РНК SARS-CoV-2 у сльозах не знайдено. У праці Zhou та співавт. із 63 пацієнтів із підтвердженим COVID-19 в Ухані лише 1 мав кон'юнктивіт; у цього пацієнта кон'юнктивальний мазок виявився негативним щодо наявності РНК SARS-CoV-2. Кон'юнктивальний мазок в 1 пацієнта був позитивним, а в 2 – ймовірними.

У сюжеті CNN медична сестра будинку для людей похилого віку в штаті Вашингтон (США), де спостерігався великий спалах захворювань на COVID-19, повідомила, що червоні очі – це частий симптом на ранніх стадіях у пацієнтів літнього віку, котрі потім захворіли на COVID-19.

Доки звіт CNN не підтверджено, наявні дані свідчать про те, що кон'юнктивіт є рідкісним явищем при COVID-19, а оскільки це загальне захворювання та хворі з його проявами часто присутні в очних клініках або відділеннях швидкої допомоги, офтальмологи можуть бути першими, хто контактує з пацієнтами з імовірністю зараження COVID-19. На підставі зазначених досліджень (можливо, але не доведено) хворий із COVID-19-асоційованим кон'юнктивітом може мати патогенний вірус у виділеннях з ока.

Отже, рекомендовано захищати рот, ніс (наприклад, маскою N95) та очі (наприклад, окулярами чи щитком) у разі ведення пацієнтів, які можуть бути заражені COVID-19. Окрім того, захисні щитки на щільній лампі є ефективними для захисту як медичних працівників, так і самих хворих. Деякі виробники пропонують безкоштовні щиткові світильники для щільної лампи, як-от Topcon і Zeiss.

Запитання, котрі слід поставити, щоб виявити хворих із можливим SARS-CoV-2:

- чи спостерігається в пацієнта лихоманка або симптоми респіраторних захворювань?
 - чи нещодавно пацієнт або члени його родини подорожували до місць із великою кількістю інфікованих хворих? Це запитання слід поставити, якщо ваша практична діяльність не зосереджена в точці спалахів COVID-19;
 - чи контактував пацієнт із кимось, хто має підтверджений COVID-19, протягом останніх 2-14 днів?
- У регіонах, де сьогодні спостерігаються значні спалахи COVID-19, найдоцільнішим варіантом буде правильне усвідомлення того, що будь-який пацієнт

може бути інфікований SARS-CoV-2, тому слід і надалі вживати відповідних заходів. CDC закликає медичних працівників, які контактують із хворими, котрі відповідають цим критеріям, негайно повідомити персонал із контролю за інфекціями у вашому медичному закладі та місцевий або державний відділ охорони здоров'я для подальшого дослідження COVID-19.

Рекомендовані протоколи при плануванні чи огляді хворих

За можливості пацієнтів, які приходять на прийом, попередньо слід запитати (перед направленням до зали очікування) щодо наявності лихоманки та респіраторних захворювань, а також поцікавитися, чи контактували вони з членами родини або іншими особами з підтвердженим COVID-19 в останні 2-14 днів. Якщо пацієнт дав позитивну відповідь на будь-яке запитання, його слід направити додому та порекомендувати зв'язатися з лікарем первинної медичної допомоги стосовно проведення тестування (див. проміжні вказівки нижче).

Зала очікування має бути максимально порожньою, пацієнтам рекомендовано зберігати дистанцію не менш як 6 футів (1,5-2 м) один від одного. За можливості зменшуйте відвідування клінік хворими групи найбільшого ризику.

Використовуйте доступні в продажі дихальні щитки щільних ламп, які захищають від вірусів. Однак ці бар'єри не перешкоджають забрудненню обладнання та зовнішньої поверхні пацієнтом, до якої можуть торкатися персонал та інші хворі, що може призвести до передачі інфекції. Саморобні бар'єри можуть бути не дуже зручними в плані стерилізації та служити додатковим джерелом забруднення.

Для подальшого зниження ризику поширення вірусу офтальмологи повинні повідомити своїх пацієнтів про те, що вони утримуватимуться від розмов під час огляду за допомогою щільної лампи; про це слід попросити й самого хворого.

Під час огляду рекомендовано використовувати хірургічну маску чи тканинне покриття для обличчя пацієнта, офтальмологу – хірургічну маску та засоби для захисту очей.

Для виконання будь-яких процедур, які потребують фізичного наближення до пацієнта (наприклад, інтравітреальні ін'єкції, латеральна тарзорафія), академія

Тимчасові настанови щодо проведення медичного сортування пацієнтів з офтальмологічними захворюваннями	
Клінічна ситуація	Ведення пацієнтів / профілактика
1. Рутинна офтальмологічна практика та попередньо заплановані візити	• Рутинну офтальмологічну практику варто відтермінувати, а попередньо заплановані візити – скасувати. • Візити необхідно перенести лише після вказівок державних органів охорони здоров'я. • Потрібно поповнити запаси всіма необхідними лікарськими засобами
2. Термінові офтальмологічні візити для пацієнтів, у яких відсутні симптоми респіраторних захворювань, лихоманка та фактори ризику COVID-19	• Стандартні заходи профілактики*. • Дотримуватися обережності під час біомікроскопічного огляду щільною лампою, уникати розмов. • За наявності запасів 3ІЗ лікарю слід використовувати хірургічну маску та засоби для захисту очей**, пацієнту – хірургічну маску; такі запобіжні заходи допоможуть послабити безсимптомну та пресимптомну передачу інфекції
3. Термінові офтальмологічні візити для пацієнтів, у яких наявні ознаки респіраторних захворювань, але відсутні симптоми лихоманки та фактори ризику COVID-19	• Пацієнту дозволяється огляд в офтальмологічній клініці. • Хворого слід негайно направити до оглядового кабінету та забезпечити його хірургічною маскою. Необхідно також передбачити достатню кількість хірургічних масок для офтальмолога та медичного персоналу. • Лікаря рекомендовано забезпечити медичним халатом, рукавичками, хірургічною маскою та засобами для захисту очей. Маску N95 слід носити, якщо планується процедура, під час якої може статися розпилення вірусу. • Оглядовий кабінет після обстеження потрібно продезінфікувати
4. Термінові офтальмологічні проблеми в пацієнтів із високим ризиком COVID-19	• Найдоцільніше направити пацієнта до відділення невідкладної допомоги чи іншої лікарні, що відповідно обладнана для проведення діагностики та надання медичної допомоги при COVID-19. • У разі наявності в пацієнта термінової офтальмологічної проблеми, виявленої на основі контрольних запитань, установа має бути відповідно обладнаною для надання офтальмологічної допомоги в умовах стаціонару. • Якщо інфікування SARS-CoV-2 підтверджено, варто дотримуватися рекомендацій CDC (або лікарні) щодо догляду за пацієнтами з підозрою на COVID-19, підготовки медичного закладу та контролю інфекції. • Офтальмологічну допомогу найдоцільніше надавати в умовах стаціонару. Заходи безпеки для офтальмологів під час надання медичної допомоги передбачають використання хірургічної маски, медичного халату, рукавичок і засобів для захисту очей (медичний захисний щиток для обличчя або захисні окуляри – за наявності)
5. Термінові офтальмологічні проблеми в пацієнтів із підтвердженим COVID-19 (або в осіб, які перебувають під наглядом)	• Пацієнт повинен перебувати в умовах стаціонару (за можливості). • Варто встановити нагальність офтальмологічної проблеми, виявленої на основі контрольних запитань. У разі позитивного результату обстеження та лікування таких хворих мають здійснюватися в умовах стаціонару. • Якщо пацієнта не було госпіталізовано після направлення до спеціалістів, найдоцільніше направити його до відділення невідкладної допомоги або іншої лікарні, що відповідно обладнані для проведення діагностики та надання медичної допомоги при COVID-19, а також офтальмологічної допомоги. • Слід дотримуватися рекомендацій CDC або настанов лікарні щодо надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19. • Заходи безпеки для офтальмологів передбачають використання маски N95, медичного халату, рукавичок і засобів для захисту очей (медичний захисний щиток для обличчя або захисні окуляри)
(Ознайомтеся з рекомендаціями Американської колегії хірургів щодо оперування пацієнтів із COVID-19.)	
<i>Примітки. * Стандартні (універсальні) запобіжні заходи: мінімальні запобіжні заходи щодо уникнення інфікування, що застосовуються при наданні медичної допомоги всім пацієнтам (незалежно від того, чи має пацієнт підозру на інфікування або підтверджений статус) у будь-яких установах охорони здоров'я (наприклад, гігієна рук, правила поведінки при кашлі, використання 3ІЗ, очищення та дезінфекція поверхонь). Див. рекомендації CDC: стандартні заходи безпеки. ** Окуляри, котрі щільно прилягають, можуть бути кращим засобом для захисту очей порівняно із захисним щитком для обличчя (за наявності).</i>	



Американська академія офтальмологів: важлива інформація для офтальмологів під час пандемії

Оновлення від 21.04.2020

Продовження. Початок на стор. 24.

рекомендує пацієнту носити хірургічну маску чи тканинне покриття для обличчя (в разі нестачі хірургічних масок), хірургу – хірургічну маску та засоби для захисту очей незалежно від поширеності COVID-19 у вашій місцевості. Може бути розглянута маска N95 для хірургів, якщо не є дефіцитною. Слід дотримуватися рекомендацій CDC щодо тривалого та/або повторного використання маски N95.

Оскільки тестування в США на наявність інфекції SARS-CoV-2 продовжують мати спорадичний характер і доступні лише тим, хто має характерні симптоми, справжня регіональна поширеність SARS-CoV-2 у США залишається здебільшого невідомою. Саме тому перед проведенням хірургічних процедур, де може відбуватися контакт аерозолів з кон'юнктивою, слід зважати на передопераційне тестування (ПЛР зі зворотною транскрипцією) для безсимптомних пацієнтів; водночас персонал операційного блоку має використовувати маски N95 (захист очей). У випадках, коли потрібна загальна анестезія, персонал, який не має масок N95, повинен залишатися поза операційною під час інтубації/екстубації. Для неаерозольгенерувальних процедур, які проводяться під контрольованою анестезією /седацією зі зберіганням свідомості, пацієнт повинен використовувати хірургічну маску. Через довготривалу наближеність хірурга-офтальмолога до пацієнта лікар може розглянути можливість застосування маски N95 (за можливості).

Дедалі частіше офтальмологам буде запропоновано обстежувати та виконувати амбулаторні процедури пацієнтам, які одужали чи перебувають у процесі одужання від COVID-19. Оскільки вивільнення вірусу може бути тривалим (до 37 днів в одному з досліджень), повторне тестування (ПЛР зі зворотною транскрипцією, проведене при взятті назофарингеального мазка) рекомендується пацієнтам до лікування, якщо минуло менш ніж 6 тиж від моменту діагностики COVID-19 (за винятком термінових обставин). Якщо тест на SARS-CoV-2 є позитивним, проведеним із запізненням або недоступним, пацієнту слід носити хірургічну маску. Офтальмолог у такому разі повинен користуватися маскою N95 (не хірургічною) нарівні з медичним халатом, рукавичками та засобами для захисту очей.

Система централізованого управління (CMS) і Департамент охорони здоров'я та соціальних служб США (HHS) дали змогу розширити використання телемедичних послуг охорони здоров'я під час кризи COVID-19. Для отримання додаткової інформації про телефонні послуги, консультації Інтернетом або обстеження через послуги телемедицини відвідайте розділ академії, призначений для телефонних дзвінків, Інтернету та телемедицини.

Наразі у світі відчувається нестача ЗІЗ, а на це необхідно також зважати. Надмірне їх використання в умовах стрімкого поширення епідемії може зумовити скорочення постачання необхідного обладнання, котрого потребують пацієнти з COVID-19. Застосування ЗІЗ слід розглядати на інституційній та індивідуальній основі; універсальне використання є доцільним у регіонах з особливо стрімким розповсюдженням COVID-19. Хірургічні маски зменшують імовірність безсимптомної передачі інфекції, а маски N95 запобігають інфікуванню. Хоча Управління за контролем якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозволяє імпортувати маски N95 китайського виробництва як альтернативу виробленим у США, останнім часом повідомляється про те, що деякі з них можуть не відповідати американським стандартам якості.

Запобіжні заходи щодо передачі інфекції: другий рівень боротьби з інфекцією використовується на додаток до Стандартних запобіжних заходів, коли в пацієнтів є захворювання, що можуть поширюватися контактним, крапельним або повітряним шляхами,

потребуючи конкретних запобіжних заходів (з огляду на обставини випадку). Запобіжні заходи щодо передачі інфекції необхідні в разі підозри на COVID-19 (див. рекомендації CDC: запобіжні заходи залежно від шляху передачі інфекції).

Рекомендації для амбулаторних пацієнтів і планової хірургії

Американська академія офтальмологів підтримує рекомендацію Американської колегії хірургів і керівництво CDC щодо перенесення планових оперативних втручань.

CDC рекомендує медичним працівникам:

- утриматися від усіх амбулаторних планових візитів;
- перенести планові та нетермінові втручання;
- не проводити стаціонарні й амбулаторні планові операції та хірургічні процедури;
- відтермінувати звичайні стоматологічні візити й огляди в офтальмолога.

Академія рекомендує відтермінувати всі планові візити й операції; їх можна буде відновити лише за рекомендацією органів охорони здоров'я. Ця рекомендація узгоджена з рекомендаціями Американської колегії хірургів, CDC, головного хірурга США та багатьох інших організацій. Основна мета – зменшити показники передачі інфекції та зберегти ресурси. Визначення планового порядку процедур залежить від офтальмолога, але загалом до них належать такі, що можна відтермінувати на 2 міс без істотного ризику для загального стану здоров'я пацієнта.

Наразі офтальмологічні відділення мають надавати лише невідкладну медичну допомогу, адміністрація – сприяти зменшенню черг у приймальних відділеннях і пропонувати альтернативи пацієнтам щодо очікування прийому лікарем (наприклад, у їхніх автомобілях або на вулиці). За допомогою засобів телефонного зв'язку працівники можуть інформувати своїх пацієнтів про призначення лікарем візиту. Телемедицину слід використовувати якомога частіше при скринінгу й обстеженні стабільних пацієнтів.

Умови праці відрізняються для лікарень, амбулаторно-хірургічних відділень на базі лікарні, автономних амбулаторних хірургічних центрів і кабінетних процедур, тому офтальмологи повинні регулювати обсяг своєї роботи. Існує ймовірність, що внаслідок проведення амбулаторних процедур у хірургічних центрах інші пацієнти та медичні працівники можуть інфікуватися від безсимптомних хворих або безсимптомних лікарів. Планові хірургічні процедури також скорочують запаси ЗІЗ.

Тимчасові рекомендації щодо відновлення планової офтальмологічної допомоги

Рішення про повторне відкриття офтальмологічних центрів для проведення рутинного огляду та відновлення планових офтальмологічних операцій необхідно приймати з огляду на чимало факторів, які нещодавно були оголошені Американською колегією хірургів та іншими провідними медичними організаціями. До них належать місцеві та державні обмеження щодо другорядних послуг, місцеві/регіональні показники нових випадків, наявність ЗІЗ і доступність тестування на COVID-19.

Доки не будуть доступні портативна тест-система з проведенням надійної діагностики на місці, затвердженої FDA, й ефективне лікування та/або ефективна вакцина, лікарі мають дотримуватися соціальної дистанції в залах очікування, в клініках слід проводити часту та ретельну дезінфекцію (зали очікування, а також кабінети огляду), користуватися засобами для захисту обличчя (пацієнти та медичний персонал). Це означає, що обсяги надання допомоги в центрах скорочуватимуться. Додатковим заходом безпеки в операційних блоках може бути збільшення перерв між операціями, що вплине на кількість виконання хірургічних втручань за сеанс. Зважаючи на необхідність дотримання державних і місцевих вимог, академія

рекомендує відновлювати звичайну діяльність поступово, щоб пристосуватися до тих чи інших умов.

Академія також визнає потенційну роль серологічного тестування для офтальмологів та інших медичних працівників при розгляді питання про відновлення планових візитів й операцій, однак наразі рекомендує дотримуватися обережності в інтерпретації їх результатів. У відповідь на пандемію чинна політика FDA дозволяє виробникам постачати серологічні тести на антитіла до SARS-CoV-2. Проте FDA ще не проведено незалежної перевірки цих тестів на точність і надійність. Хибнопозитивний серологічний тест щодо безсимптомного медичного працівника може несвідомо наразити його на ризик COVID-19.

Оскільки поява гуморальних антитіл на SARS-CoV-2 зазвичай спостерігається протягом 1-2 тиж після інфікування (тоді як інфіковані особи можуть мати вірус протягом 5 тиж від початку зараження), особа, котра має позитивний серологічний тест після безсимптомної інфекції, все ще здатна виділяти вірус, а тому може залишатися джерелом інфікування для пацієнтів і медичних працівників. Також невідомо, який ступінь позитивної відповіді на IgG надає стійкість до повторного інфікування SARS-CoV-2 та на який термін. Необхідно зазначити, що в регіонах із низькою поширеністю COVID-19 існує висока ймовірність того, що позитивний результат серологічного тесту швидше виявиться артефактом або помилкою, ніж відобразить попереднє безсимптомне інфікування.

Рекомендації щодо очищення та дезінфекції

Приміщення й інструменти слід ретельно дезінфікувати після кожного пацієнта. Користуйтеся одноразовими рукавичками при чищенні та дезінфекції поверхонь. Щілинні лампи, в тому числі засоби управління та супутні дихальні щитки, потрібно дезінфікувати, особливо в місцях, де хворі торкаються руками й обличчям.

Наразі рекомендації CDC щодо дезінфікувальних засобів такі:

- розведений побутовий відбілювач (5 столових ложок хлорного вапна на галон води);
- спиртові розчини (не менш ніж 70% спирту);
- побутові дезінфікувальні засоби, зареєстровані Агентством захисту навколишнього середовища США (EPA). EPA пропонує повний перелік антимікробних препаратів, які є ефективними проти COVID-19 на основі даних про схожі віруси.

Очищення наконечника тонометра

Аденовіруси значно стійкіші до спиртових розчинів, аніж оболонка вірусу, котрий спричиняє COVID-19. Спиртові розчини (не менш ніж 70%) ефективні при дезінфекції наконечників тонометра від SARS-CoV-2 (наприклад, якщо наконечник тонометра протерти спиртом і дати йому висохнути за кімнатної температури), проте спирт неефективно стерилізує наконечник проти аденовірусів. У такому разі рекомендовано застосовувати наконечники одноразового використання (за наявності). Рекомендації щодо очищення наконечників розведеним хлорним вапном є безпечними та прийнятними в практиці.

Багатодозові очні краплі

Контейнери для очних крапель, які лікар використовує під час офтальмологічних обстежень, потрібно зберігати в шафах або інших закритих місцях. Слід бути обережним і не торкатися вій або поверхні ока пацієнта кінчиком пляшечки з краплями; руки лікар має продезінфікувати відразу після дотику до обличчя пацієнта.

Chodosh J., Holland G. Important coronavirus updates for ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>

Переклала з англ. **Марія Ільницька**

Сучасні протиглаукомні препарати: травопрост, дорзоламід і тимолол

Медикаментозна корекція глаукоми, котра є основною причиною необоротної сліпоти у світі, залишається одним з актуальних питань офтальмології. У низці випадків ефективне зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) здатне відстрочити оперативне втручання, а іноді є обов'язковим і після його виконання. Міжнародні товариства вважають фармакотерапію першим кроком у боротьбі з глаукомою.

У 2016 р. Міжнародна рада з офтальмології (МСО) й Американська академія офтальмології (ААО) опублікували практичні рекомендації щодо лікування глаукоми, в яких одностайно заявили: «Єдиним перевіреним видом лікування, що забезпечує ефективне запобігання втраті зору внаслідок глаукоми, є зниження ВОТ». Експерти МСО й ААО наголошують на необхідності досягнення цільового тиску, тому що зниження ВОТ на $\geq 25\%$ дає змогу сповільнити прогресування захворювання. Серед препаратів, призначених для корекції ВОТ у хворих на первинну відкритокутову глаукому, перевагу рекомендують віддавати аналогам простагландинів. Свій вибір фахівці ААО пояснюють високою ефективністю препаратів цієї групи, їх доброю переносимістю, можливістю прийому 1 р/добу, відносною безпекою (І+, висока якість доказів, сильна рекомендація). Крім того, передбачають застосування β -блокаторів, α_2 -агоністів, парасимпатоміметиків, топічних і пероральних інгібіторів карбоангідрази. Вибір кожного з цих препаратів залежить від клінічної ситуації, необхідного ступеня зниження ВОТ з огляду на можливі побічні дії.

Аналоги простагландинів: фокус на травопрост

Серед представників групи аналогів простагландину F2 α , що впливають переважно

на увеосклеральний шлях відтоку внутрішньоочної рідини, особливу увагу приділяють травопросту. Цей препарат ефективно знижує ВОТ: його гіпотензивна дія збігається з такою латанопросту, декілька поступається біматопросту (Tang W. et al., 2019), перевершуючи при цьому тимолол, дорзоламід і бримонідин (Li T. et al., 2016). Автори найбільшого порівняльного систематичного огляду й метааналізу 114 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД; n=20275) підтвердили перевагу травопросту над багатьма іншими препаратами, що використовуються для зниження ВОТ. Т. Лі та співавт. (2016) представили таку градацію лікарських засобів за силою зниження гіпотензивної дії: найефективнішими визнано біматопрост (середнє зниження ВОТ – 5,61 мм рт. ст.; 95% довірчий інтервал, ДІ 4,94-6,29), латанопрост (4,85 мм рт. ст.; 95% ДІ 4,24-5,46) і травопрост (4,83 мм рт. ст.; 95% ДІ 4,12-5,54). Далі йдуть левобунолол (4,51 мм рт. ст.; 95% ДІ 3,85-5,24), тафлупрост (4,37 мм рт. ст.; 95% ДІ 2,94-5,83), тимолол (3,70 мм рт. ст.; 95% ДІ 3,16-4,24), апраклонідин (2,52 мм рт. ст.; 95% ДІ 0,94-4,11), дорзоламід (2,49 мм рт. ст.; 95% ДІ 3,16-4,24), бринзоламід (2,42 мм рт. ст.; 95% ДІ 1,62-3,23), бетаксол (2,24 мм рт. ст.; 95% ДІ 1,59-2,88) та унопростон (1,91 мм рт. ст.; 95% ДІ 1,15-2,67).

В іншому метааналізі 17 досліджень (n=2433) представлено дані, що підтверджують збігову гіпотензивну дію травопросту й латанопросту:



Експерт з офтальмології ДУ «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ), доктор медичних наук Марія Андріївна Знаменська:

– Застосування сучасних протиглаукомних препаратів – аналогів простагландину F2 α , зокрема травопросту, – дає змогу домогтися найкращих результатів. Завдяки великій доказовій базі, котра підтверджує високу ефективність і безпеку, травопрост є препаратом першого вибору для зниження ВОТ у хворих на глаукому. Крім значної гіпотензивної дії (зниження ВОТ більш ніж на 30% від вихідного рівня), травопрост покращує показники гемодинаміки й нормалізує венозний відтік з ока, а також підтримує цільовий ВОТ протягом доби. Оптимальні фармакокінетичні характеристики дають змогу вводити препарат 1 р/добу, що забезпечує високу прихильність пацієнтів до лікування.

За потреби м'якшого зниження ВОТ і за наявності ексудативних змін на сітківці (наприклад, при віковій макулодистрофії, діабетичній ретинопатії або інших захворюваннях сітківки) використовуються фіксовані комбінації інгібітора карбоангідрази ІІ (дорзоламід) і β -блокатора (тимолол). Таке поєднання забезпечує зниження ВОТ на 30% порівняно з вихідними значеннями. Отже, травопрост і фіксована комбінація дорзоламід/тимололу повністю відповідають вимогам, які висувають до «ідеальних» препаратів для лікування глаукоми: вони ефективно знижують ВОТ, підтримують низький його рівень із невеликими коливаннями значень протягом доби, зберігають свою гіпотензивну дію протягом тривалого часу, зумовлюють мінімум побічних реакцій, мають зручний і простий режим дозування.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

відмінності в рівні зниження ВОТ у разі застосування цих препаратів виявилися статистично невірогідними (Tang W. et al., 2019). Слід зазначити, що міжгрупові відмінності між травопростом і біматопростом щодо зменшення ВОТ ставали значущими тільки через 3 міс терапії. Виразніша гіпотензивна дія 0,03% біматопросту супроводжувалася зростанням ризику побічних ефектів, зокрема гіперемії кон'юнктиви, порівняно з 0,004% травопростом (Tang W. et al., 2019).

Високу ефективність і безпеку травопросту в лікуванні глаукоми планують довести X. Zhang і співавт. (2019), які наразі виконують масштабний метааналіз результатів клінічних досліджень, присвячений саме цьому аналогу простагландину F2 α . Дослідники аналізують рівень ВОТ, середній ВОТ, ступінь його зниження на тлі лікування травопростом, вплив препарату на рівень діастолічного очного перфузійного тиску, товщину рогівки в центральному відділі, якість життя, переносимість препарату.

За необхідності вираженішого зниження ВОТ травопрост може використовуватися в поєднанні з іншими препаратами, зокрема тимололом. Гіпотензивна активність травопросту/тимололу перевищує таку інших комбінацій: середнє зниження ВОТ при її використанні становить 34,9%, біматопросту/тимололу – 34,3%, латанопросту/тимололу – 33,9%, бринзоламід/тимололу – 32,7%, дорзоламід/тимололу – 29,9%, бримонідин/тимололу – 28,1% (Cheng J. et al., 2012). Максимальне зниження ВОТ коливається від 31,3 до 35,5% у разі застосування, відповідно, дорзоламід/тимололу та травопросту/тимололу. Комбінація травопросту/тимололу перевершувала бримонідин/тимолол (зважена різниця середніх, ЗРС 5,9 та 7,0) і дорзоламід/тимолол (ЗРС 3,8 та 3,3) у зниженні середнього денного ВОТ (Cheng J. et al., 2012).

Інгібітор карбоангідрази – дорзоламід

Зафіксоване значне зниження ВОТ на тлі застосування дорзоламід/тимололу стало підставою для додаткового вивчення ефективності цієї комбінації. Дорзоламід є представником групи інгібіторів

карбоангідрази, що сприяє зниженню ВОТ завдяки зменшенню секреції внутрішньоочної рідини й не має системної дії. Тимолол – це добре відомий β -блокатор, який давно застосовується в клінічній практиці. Значна гіпотензивна дія комбінації дорзоламід/тимололу підтверджена даними не тільки РКД, а й метааналізів. У метааналізі, виконаному С. Webers і співавт. (2007), показано: поєднання 2% дорзоламід/0,5% тимололом забезпечує істотніше зниження ВОТ, ніж монотерапія цими ліками. Монотерапія тимололом сприяла зниженню середнього добового ВОТ на 0,7 мм рт. ст. (95% ДІ від -1,2 до -0,2) за пікового падіння ВОТ до -2,0 мм рт. ст. (95% ДІ від -1,3 до -2,7). Одночасне застосування двох видів очних крапель, які містили дорзоламід і тимолол, забезпечувало вираженішу гіпотензивну дію: мінімальні зміни ВОТ становили -4,1 мм рт. ст. (95% ДІ від -4,4 до -3,8), максимальні – -4,9 (95% ДІ від 5,3 до -4,5). Використання фіксованої комбінації 2% дорзоламід/0,5% тимололу давало можливість отримати аналогічний ефект (мінімальні зміни: -3,8 мм рт. ст.; 95% ДІ від -4,2 до -3,4; максимальні зміни: -4,9 мм рт. ст.; 95% ДІ від 5,3 до -4,5).

У пізнішому метааналізі, виконаному М. Не та співавт. (2013), доведено, що ефективність фіксованої комбінації дорзоламід/тимололу не поступається за силою гіпотензивної дії фіксованій комбінації латанопросту/тимололу. Дані метааналізу 8 досліджень (n=841) переконливо свідчать, що середнє зниження денного ВОТ у разі використання латанопросту/тимололу статистично не відрізняється від такого при застосуванні дорзоламід/тимололу (ЗРС 0,16 мм рт. ст.; 95% ДІ від -0,31 до 0,63; p=0,51). Дослідники не відзначили значущих відмінностей у здатності зазначених комбінацій знижувати ВОТ у ранковій (ЗРС 0,58 мм рт. ст.; 95% ДІ від -0,002 до 1,17), денній (ЗРС -0,07 мм рт. ст.; 95% ДІ від -0,50 до 0,36) та вечірній годині (ЗРС 0,41 мм рт. ст.; 95% ДІ від -0,18 до 1,00).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лада Матвеева**



Ефективне зниження ВОТ






ДОРЗОЛАМІД + ТИМОЛОЛ

ТРАВОПРОСТ

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Ласий без компромісів!
vitamin.com.ua

Довідка «ЗУ»

Травопрост і дорзоламід/тимолол є діючими речовинами протиглаукомних препаратів Травінол і Дорзітім, які випускаються вітчизняним виробником – АТ «Київський вітамінний завод». Кожен із цих препаратів ефективно знижує ВОТ, але за рахунок різних механізмів. Травінол збільшує відтік внутрішньоочної рідини трабекулярною сіткою й увеосклеральним шляхом, а Дорзітім зменшує секрецію внутрішньоочної рідини завдяки потужній блокаді карбоангідрази ІІ (дорзоламід) і неселективному інгібуванню β -адренергічних рецепторів (тимолол). Перевагою Травінола є його здатність покращувати кровопостачання диска зорового нерва за рахунок посилення припливу крові. Своєю чергою, Дорзітім знижує ВОТ без розвитку побічних ефектів, характерних для міотичних засобів (нічна сліпота, спазм акомодатції, звуження зіниці). Комбінована терапія Травінолом і Дорзітімом дає змогу домогтися вираженішого зменшення ВОТ, ніж монотерапія кожним засобом окремо. Обидва препарати мають зручний режим застосування: Травінол закапується в кон'юнктивальний мішок 1 р/добу (максимальний ефект розвивається при введенні препарату ввечері), Дорзітім – вранці та ввечері. Висока якість Травінолу й Дорзітіму, зручний режим прийому, відмінний профіль безпеки, економічна доступність роблять ці препарати оптимальними засобами для моно- та комбінованої терапії глаукоми.

С.И. Полякова, д.м.н., отдел офтальмоонкологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Офтальмоонкология — зона особого внимания

Проблема своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний является одной из самых важных в современной медицине. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире за последние 25 лет частота онкологической заболеваемости увеличилась на 40% среди мужчин и на 23% – среди женщин. Успешное решение задач онкологии зависит главным образом от трех основополагающих факторов: во-первых, от своевременного обращения пациента к специалисту-онкологу; во-вторых, от правильного полного диагностического обследования; в-третьих, от максимально радикального лечения.



С.И. Полякова

Офтальмоонкология является одним из узкоспециализированных участков общей онкологии, поэтому не всегда пациенты с онкологическими заболеваниями органа зрения своевременно попадают к офтальмоонкологу. Опыт показывает, что такие больные проходят несколько этапов не всегда обоснованного дополнительного обследования у невропатологов, ЛОР-специалистов, общих онкологов, дерматологов, косметологов, прежде чем будут направлены к офтальмоонкологу. Или, наоборот, быстро поставленный диагноз (например, рак кожи окулоорбитальной зоны), несмотря на кажущуюся простоту лечения небольших новообразований, приводит к искушению «легко» удалить опухоль в рамках тех требований, которые существуют в общей онкологии, но имеют свою специфику в офтальмоонкологии. Неоднократно приходится сталкиваться с лечением такого больного лучевой терапией радиологом онкодиспансера без консультации окулиста. Это неизбежно приводит к осложнениям, которые в дальнейшем инвалидизируют пациента. Ошибки бывают также при неправильной трактовке данных компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) орбит, когда больным проводились необоснованные операции, например, вскрытие абсцесса – при наличии лимфомы орбиты, орбитотомии с фатальными последствиями для глаза – при наличии эндокринной офтальмопатии и т. д. Эти факты побуждают нас еще раз проинформировать врачей о существовании такой дисциплины, как офтальмоонкология, в самом названии которой закреплён мультидисциплинарный подход к данной проблеме.

Орган зрения человека включает непосредственно глазное яблоко, его придатки (веки) и орбиту. Здесь могут развиваться практически все опухоли, которые наблюдаются в других органах человека (эпителиальные, мягкотканые,

меланоцитарные, опухоли лимфоидной ткани и др.), а также характерные только для органа зрения (например, ретинобластома – опухоль, развивающаяся из сетчатой оболочки глаза, встречающаяся преимущественно у детей и носящая наследственный характер).

Большое разнообразие опухолей (как по происхождению, так и по локализации) требует серьезного подхода к выбору методов диагностики и лечения. Своевременное уточнение характера патологического процесса – чрезвычайно трудная задача, стоящая перед офтальмоонкологом, а ошибки в постановке диагноза чреваты не только потерей зрительных функций, но порой и жизни больного, так как орган зрения анатомо-топографически связан с полостью черепа и придаточными пазухами носа. Именно поэтому нередко в практике офтальмоонколога используется мультидисциплинарный подход в решении вопросов диагностики и выбора тактики лечения с привлечением к консультациям смежных специалистов – нейрохирургов, оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, общих онкологов, а также других специалистов – гематологов, дерматологов, радиологов, химиотерапевтов и пр.

Частота встречаемости опухолей органа зрения, по нашим данным, в зависимости от локализации следующая: придаточный аппарат глаза – 37%, внутриглазные – 30%, опухоли орбиты – 23%, эпидуральные – 10%. Можно отметить, что за последние 30 лет, по данным обращаемости в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», встречаемость внутриглазной меланомы увеличилась в 3 раза, метастатического поражения глаз – в 7 (в частности, при аденокарциноме молочной железы), злокачественных опухолей орбиты лимфоидного генеза – в 2,9.

Одним из основных направлений научных исследований в отделении в течение многих лет было изучение возможностей дифференциальной диагностики и лечения одной из наиболее злокачественных опухолей организма человека – увеальной меланомы, которая приводит к потере не только органа зрения, но и жизни. Проведенные исследования и полученные результаты позволили расширить возможности органосохраняющего лечения увеальной меланомы с помощью таких методов, как фотокоагуляция, транспупиллярная термотерапия, брахитерапия, радиоволновая хирургия, тем самым сократив число энуклеаций и улучшив прогноз в отношении жизни в 2 раза (рис. 1-4). Расширено представление о патогенезе и гистоморфологических особенностях увеальной меланомы, доказано, что в процессе органосохраняющего лечения изменяются биологические свойства меланомы, а также характер взаимодействия опухоли и организма. Также доказано значение противоопухолевой резистентности организма в реализации лечебного воздействия и определены возможности иммунокорректирующей терапии в повышении эффективности лечения увеальной меланомы.

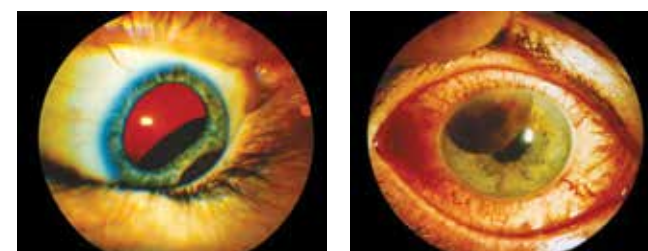


Рис. 1. Меланома радужки, цилиарного тела, хориоидеи (слева) и меланома радужки и цилиарного тела (справа)

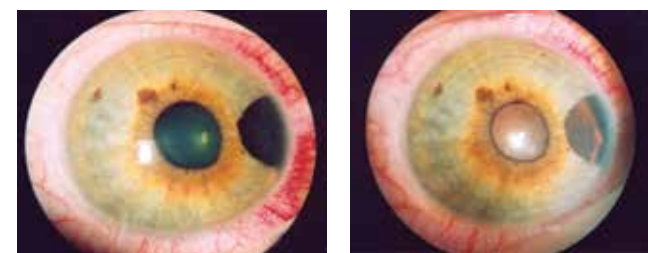


Рис. 2. Меланома радужки и цилиарного тела до (слева) и после (справа) хирургического удаления радиоволновым ножом

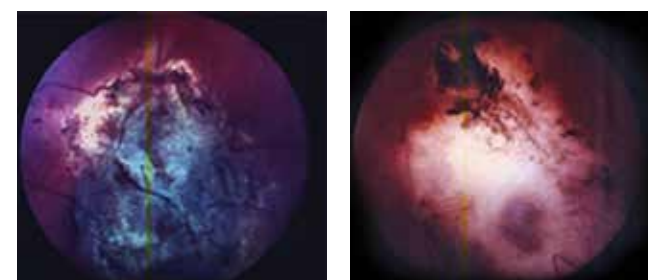


Рис. 3. Меланома хориоидеи до (слева) и после (справа) лечения (фотодеструкция + брахитерапия)

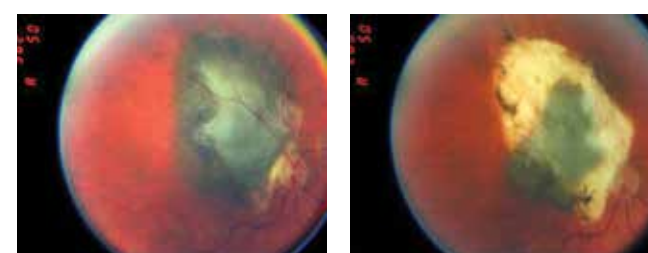


Рис. 4. Меланома хориоидеи до (слева) и после (справа) лечения (транспупиллярная термотерапия)

В настоящее время для раннего выявления внутриглазных опухолей и оказания своевременной помощи



В Украине для лечения опухолевой патологии органа зрения в 1961 г. в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» было создано отделение офтальмоонкологии по инициативе тогдашнего директора института – академика Н.А. Пучковской, но основы отечественной офтальмоонкологии были заложены еще ее предшественниками – академиком В.П. Филатовым и доктором медицинских наук П.М. Курышкиным. В разное время отделение возглавляли доктор медицинских наук, профессор А.И. Пахомова (1961-1973 гг.), доктор медицинских наук, профессор Л.С. Терентьева (1973-2002 гг.), доктор медицинских наук А.П. Малецкий (с 2002 г. по настоящее время).

В 1980 г. на базе отделения офтальмоонкологии был создан единственный в стране профильный Республиканский офтальмоонкологический центр, основной задачей которого является оказание и усовершенствование медицинской помощи больным с опухолями и предопухолевыми заболеваниями органа зрения, проживающим в Украине. В обязанности центра входят разработка и активное внедрение новых методов диагностики и лечения больных опухолями органа зрения, его придатков и орбиты, раннее выявление таких больных, их диспансеризация (учет, наблюдение) и реабилитация, а также осуществление научно-методического руководства офтальмоонкологической службой в стране.

Все 59 лет работы отдела офтальмоонкологии его деятельность осуществляется в тесном сотрудничестве с лабораториями и отделениями института, в частности с лабораториями патоморфологии, иммунологии, консервации тканей, с отделением рентгенологии и радиологии. Сотрудники отдела постоянно обмениваются опытом с медицинскими учреждениями Одессы, Киева, Москвы, Минска, а также Болгарии, Египта, Италии.

В настоящее время в отделе работают высококвалифицированные научные сотрудники – 4 доктора медицинских наук, 3 кандидата медицинских наук и 4 практикующих врача высшей категории.

На базе отдела выполнено 37 диссертационных работ, 14 из них – докторские. Сотрудниками отделения опубликовано более 700 научных работ по самым актуальным вопросам офтальмоонкологии, 2 монографии, получено более 40 авторских свидетельств. Научные сотрудники активно участвуют в работе международных конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов. Установлены тесные научные контакты с офтальмологами Болгарии, Германии, Италии, Египта.

Благодаря научно-практической деятельности отдела офтальмоонкологии, сегодня лечение пациентов с опухолями органа зрения, его придатков и орбиты осуществляется на уровне мировых стандартов.

Попасть на консультацию в отдел офтальмоонкологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» пациент может как по направлению врача, так и самостоятельно, обратившись в консультативную поликлинику института, где работает специализированный кабинет офтальмоонкологической помощи с высококвалифицированными специалистами отдела.

большим важным является проведение семейными врачами и окулистами осмотра пациентов с расширением зрачков, так как многие опухоли длительное время протекают бессимптомно. Это позволит сократить число энуклеаций при локализации опухоли на периферии глазного дна (область экватора, цилиарное тело), в «немой» для зрительной функции зоне. В случае такого расположения опухоль нередко достигает больших размеров при высокой остроте зрения, равной даже 100%. Для принятия решения о тактике лечения больных с выявленной внутриглазной опухолью важным является ультразвуковое сканирование глаза, помогающее определить ее размеры, установить возможность проведения органосохраняющего лечения или прибегнуть к энуклеации глаза. По данным литературы, выживаемость больных при сроках наблюдения 5 и 10 лет в зависимости от вида лечения меланомы составляет 94 и 90% при органосохраняющем лечении, а после энуклеации глаза – 83,5 и 42% соответственно. Таким образом, органосохраняющее лечение позволяет не только сохранить глаз, а в ряде случаев – зрение, но и является более благоприятным методом лечения в отношении витального прогноза.

Не менее важным направлением научных исследований отдела офтальмоонкологии является изучение возможностей дифференциальной диагностики и лечения новообразований орбиты, среди которых частота первичных новообразований достигает 94,5%, вторичных и метастатических – 5,5%.

В этом направлении сотрудниками отдела был проведен целый ряд научных исследований, которые позволили повысить возможности ранней клинической и инструментальной диагностики различных опухолей орбиты, а также эффективность их лечения.

Важными результатами этих исследований были:

- разработка транспальпебрального подхода в хирургическом лечении опухолей орбиты, рентгенологическая и жидкокристаллическая термографическая их диагностика;
- дифференциальная диагностика лимфом орбиты, дифференциальная диагностика с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии и онкомаркеров опухолей слезной железы и их лечение;
- КТ-диагностика различных новообразований орбиты.

Благодаря включению КТ-диагностики и МРТ, которые на сегодня являются золотым стандартом диагностики опухолей орбиты, повысилась ее точность с 72 до 93% при злокачественных опухолях и с 79 до 97% – при доброкачественных. Хочется обратить внимание семейных врачей и окулистов на то, что предпочтительной для диагностики опухолей орбиты является КТ, так как она позволяет более четко оценить состояние костных структур, что очень важно при выборе тактики лечения. МРТ в данном случае является второстепенным методом (рис. 5, 6).

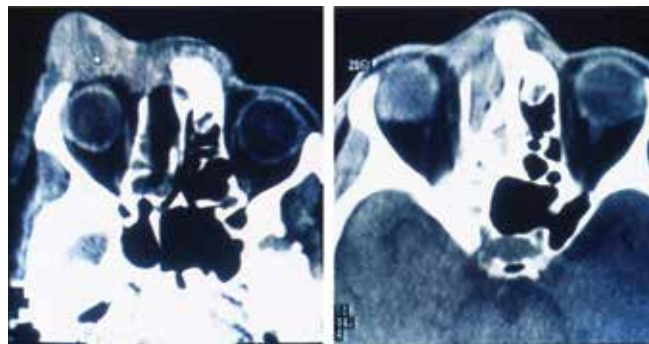


Рис. 5. Спиральная КТ рака кожи век с распространением в передний отдел орбиты и лобно-решетчатый лабиринт

Четко визуализируются мягкие ткани и костные структуры.

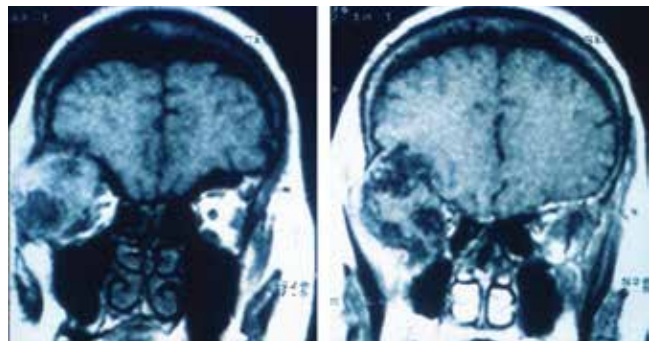


Рис. 6. МРТ аденокарциномы слезной железы, проросшей в полость черепа с поражением головного мозга

Четко визуализируются мягкие ткани. Костные структуры не визуализируются, что не позволяет определить объем деструктивных изменений.

В результате проведенных в отделе научных исследований установлены также структурные, функциональные,

иммунологические, цитологические и биологические характеристики новообразований орбиты различного гистогенеза и строения, что способствует более адекватному и успешному их лечению.

Третьим направлением научных исследований отдела являются вопросы ранней диагностики и лечения эпibuльбарных опухолей и опухолей придаточного аппарата глаза. Проведенные исследования позволили снизить лучевую нагрузку на организм больного при проведении наружной брахитерапии эпibuльбарных опухолей и внутриглазных меланом переднего отдела глаза, а также повысить эффективность лечения эпителиальных опухолей век методом криодеструкции (КД) и разработать раннюю цитологическую дифференциальную диагностику эпibuльбарных опухолей.

Опухоли кожи век хорошо доступны для визуального контроля и легко распознаются как специалистами, так и самими пациентами. Тем не менее в клинической практике все еще встречаются запущенные случаи; по нашим данным, они составляют 54,7%. Связано это как с бытовой неграмотностью населения, которое предпочитает лечиться народными средствами, так и с недостаточной квалификацией врачей и отсутствием у них онкологической настороженности.



Разработанный в отделе метод КД эпителиальных опухолей век позволяет обеспечить высокие функциональные и косметические результаты, однако при опухолях >10 мм в диаметре эффективность КД снижается с 98 до 82-84%. Инфильтративный рост или прорастание опухоли в орбиту, спайки век и их интермаргинальный край являются противопоказаниями для КД как монотерапии. В таких случаях показан метод радиокриохиргии – комбинация КД с лучевой терапией (брахитерапия и телегамматерапия); он обеспечивает возможность повторного лечения в случае рецидива опухоли и позволяет получить достаточно хороший функциональный и эстетический результат (полностью или частично сохранить функции век и исходную остроту зрения), что улучшает качество жизни больных опухолями кожи век даже на поздних стадиях заболевания. Эффективность такого лечения составляет 93% (рис. 7-9).

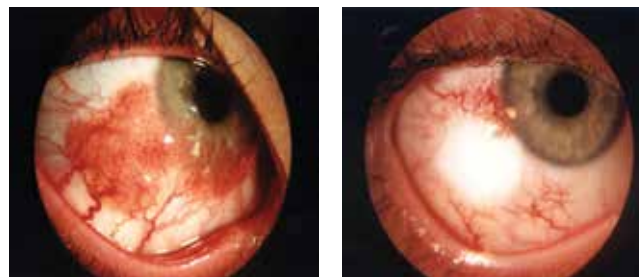


Рис. 7. Папилломатоз конъюнктивы склеры, лимба и роговицы до (слева) и после (справа) криодеструкции

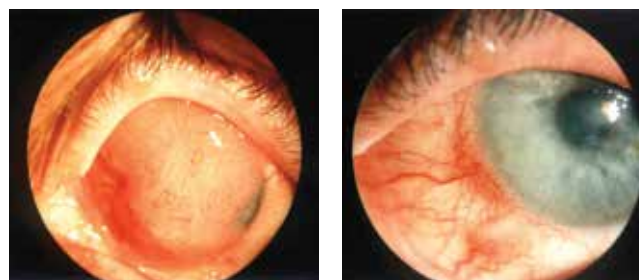


Рис. 8. Плоскоклеточный рак конъюнктивы склеры, лимба и роговицы до (слева) и после (справа) криодеструкции

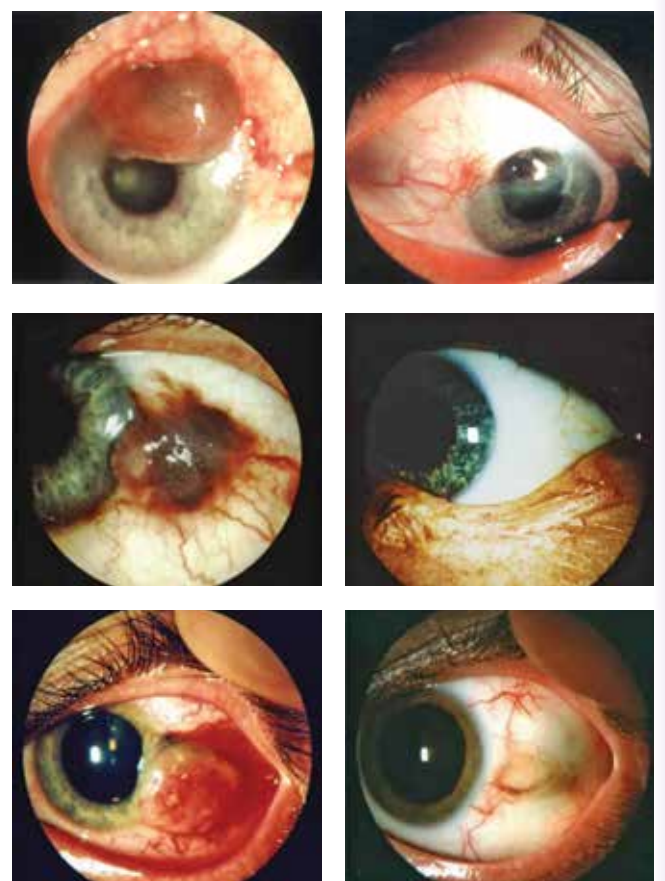


Рис. 9. Меланома конъюнктивы склеры, лимба и роговицы до (слева) и после (справа) радиокриохиргии (брахитерапия + криодеструкция)

Наш опыт показывает, что не всегда на местах врач при наличии опухоли век принимает правильное решение о тактике лечения, не учитывая биологические особенности опухоли, ее распространенность в орбиту и глубину этого распространения, что приводит к рецидивам, метастазированию опухоли и уменьшает шансы на более благоприятный исход заболевания. При этом снижается возможность сохранения век (как защитного аппарата глаза, так и органа зрения), а порой и жизни больного.

Уникальной научно-практической разработкой отдела офтальмоонкологии стало применение электросварки биологических тканей, что позволило модифицировать целый ряд операций, снизив риск внутриоперационных и послеоперационных осложнений, в частности при эндовитреальной хирургии увеальных меланом.

Помимо вопросов офтальмоонкологии в отделе осуществляется практическая и научная деятельность в области пластической и реконструктивной хирургии (пластика деформаций костных стенок орбиты, рубцовых деформаций кожи и конъюнктивы придаточного аппарата глаза, слезоотводящих путей, формирование опорно-двигательной культы после экзисцерации и энуклеации глазного яблока). Ведутся работы по совершенствованию диагностики и лечения продуктивных воспалительных процессов в орбите и эндокринной офтальмопатии, проведению дифференциальной диагностики при всех опухолеподобных процессах органа зрения.

Наряду с научно-практической деятельностью сотрудники отдела проводят организационно-методическую работу. По вопросам диагностики, лечения и реабилитации больных с новообразованиями органа зрения написаны 10 методических рекомендаций и информационных писем. В отделе регулярно проводятся курсы повышения квалификации по проблеме офтальмоонкологии, оказывается консультативная и хирургическая помощь на местах. Это способствует улучшению состояния проблемы офтальмоонкологии в Украине: более ранней и достоверной стала диагностика, повысилась квалификация врачей на местах, более своевременным и эффективным стало лечение опухолей органа зрения, его придатков и орбиты, что улучшило качество жизни больных и жизненный прогноз.

Вместе с тем нам все еще приходится сталкиваться с гипо- и гипердиагностикой злокачественных опухолей, неоправданными хирургическими вмешательствами, длительным наблюдением «созревания катаракты» при наличии внутриглазной опухоли, неадекватным и несвоевременным лечением, что приводит к тяжелому исходу опухолевого процесса.

Все это свидетельствует о недостаточной квалификации и онкологической настороженности семейных врачей и окулистов на местах. Требуется более ранняя достоверная диагностика опухолей, необходимо шире направлять на консультации и лечение в офтальмоонкологический центр больных с новообразованиями органа зрения, особенно в затруднительных случаях.

Належний догляд за контактними лінзами — запорука безпечного та комфортного користування

Очі – один із можливих шляхів передачі вірусів, зокрема нового коронавірусу SARS-CoV-2 – збудника COVID-19. Варто зазначити, що звичайні окуляри не можуть захистити власника від інфікування вірусом. Натомість контактні лінзи (КЛ) можна безпечно носити, не ризикуючи заразитися коронавірусом, якщо дотримуватися рекомендацій із їх користування. Ці рекомендації включають ретельне миття рук із милом перед кожним одяганням і зняттям КЛ, а також належний догляд за ними. Сучасні розчини для догляду за КЛ забезпечують адекватну дезінфекцію, мінімізують ризик інфекційних ускладнень і підтримують комфорт під час носіння лінз. Подаємо основні моменти щодо користування КЛ і догляду за ними у форматі «запитання – відповідь».

? Чому виникає дискомфорт під час носіння КЛ?

Дискомфорт від КЛ (ДКЛ) є поширеною проблемою, з нею стикається кожен другий користувач лінз, а отже, мільйони людей.

За визначенням Товариства слізної плівки й очної поверхні (TFOS), ДКЛ – це стан, який характеризується епізодичними чи постійними неприємними відчуттями, пов'язаними з носінням КЛ, які можуть супроводжуватися чи не супроводжуватися порушеннями зору, виникають унаслідок зниженої сумісності між КЛ й очним середовищем і можуть призводити до зменшення тривалості носіння, тимчасової або остаточної відмови від носіння КЛ.

Причини ДКЛ можуть бути пов'язані з КЛ (матеріал, дизайн, догляд, характер носіння), пацієнтом (стать, вік, наявність уроджених хвороб, стабільність слізної плівки, моргання, прийом певних лікарських препаратів) і зовнішнім середовищем (температура, вологість, якість повітря).

За рекомендацією TFOS, профілактика та ведення ДКЛ мають розпочинатися якомога раніше, можливо, навіть до появи симптомів, із метою покращення довгострокового прогнозу успішного, безпечного та комфортного носіння КЛ. Належний догляд за лінзами є важливою складовою профілактики ДКЛ, без якого інші превентивні заходи будуть неефективними.

? Яке значення має дезінфекція КЛ?

Носіння КЛ змінює ефективність природних захисних систем ока. Цей фактор разом із можливістю збільшення кількості мікроорганізмів, які вносяться до очей через КЛ, призводить до того, що їх користувачі більшою мірою схильні до появи очних інфекцій.

Серед очних інфекцій, асоційованих із носінням КЛ, найпоширенішими є такі клінічні форми: інфільтративний кератит, периферична виразка та мікробний кератит.

Інфільтративний кератит являє собою запальну реакцію, що розвивається в користувачів м'яких КЛ. Залежно від етіології вона може спостерігатися на одному оці чи на обох, симптоми можуть бути відсутніми чи реалізуватися у вигляді слабого/помірного болю.

Периферична виразка – це роговковий інфільтрат, що найчастіше трапляється в пацієнтів, які носять КЛ у розширеному чи безперервному режимі. Така виразка, найімовірніше, з'явиться тоді, коли на лінзах пацієнта скупчуються мікроби чи біоплівки, а епітелій рогівки пошкоджений. Основними збудниками бактеріальних виразок рогівки (понад 80% випадків) є *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*; рідше трапляються *Escherichia coli*, *Neisseria*, *Proteus vulgaris*, *Moraxella*.

Мікробний кератит є рідкісним, але дуже серйозним ускладненням, яке здатне

призводити до втрати зору. Кератит можуть зумовлювати бактерії (найчастіше), віруси, гриби, паразити (акантамеби).

Акантамебний кератит вважається найтяжчим із можливих ускладнень носіння КЛ. Збудником захворювання є *Acanthamoeba* – найпростіший, що мешкає в ґрунті, прісній і морській воді й інших місцях. За несприятливих умов рухливі акантамеби (трофозоїди) приймають форму нерухомої цисти, в такому стані вона може існувати до року.

Захворювання відрізняється повільним розвитком і спочатку може бути прийняте за герпетичний кератит. На ранньому етапі пацієнт скаржиться на погіршення зору; в разі прогресування розвивається кільцевий інфільтрат, з'являється гострий біль, який не відповідає клінічній картині захворювання та спричинений проникненням трофозоїдів у периневральний простір тканини рогівки. Надалі нерідко відзначаються задній увеїт й ендoftальміт, який значно ускладнює перебіг захворювання та в деяких випадках завершується втратою ока.

У разі правильного використання систем дезінфекції ризик виникнення очних інфекцій, пов'язаних із носінням КЛ, значно зменшується. Дія дезінфікувальних систем полягає в скороченні кількості шкідливих мікроорганізмів, присутніх на лінзах, до безпечного рівня, після чого лінзами можна користуватися. Тому однією з обов'язкових умов, яка робить носіння КЛ безпечним і комфортним, є використання спеціальних розчинів, які забезпечують щоденне очищення та дезінфекцію КЛ.

? Навіщо потрібні розчини для догляду за КЛ?

Носіння КЛ призводить до забруднення їх поверхні компонентами слізної плівки, продуктами обміну речовин, мікроорганізмами. Око ефективно захищає себе від негативного впливу такого забруднення завдяки дії протимікробних складових слюзи, механічному очищенню при морганні та непроникному епітелію рогової оболонки. Проте надмірне забруднення може спричиняти розвиток ускладнень; окрім того, знижується якість зору та комфорт користувача. Розчини для догляду за КЛ покликані видалити забруднення, що виникають на поверхні лінз; також вони сприяють ясному зору та підтриманню комфорту.

Основні функції розчину для догляду за КЛ – це очищення, ополіскування, дезінфекція, зволоження та зберігання. Найпопулярнішими є багатофункціональні розчини (БФР) і розчини на основі перексиду (перекису водню).

Залежно від виду розчину етапи очищення та дезінфекції можуть включати механічне очищення, ополіскування й занурення КЛ у розчин на певний час. Одним із головних завдань, яке вирішують

БФР, є зведення до мінімуму необхідних етапів догляду за КЛ. БФР характеризуються достатньою ефективністю для проведення адекватного очищення й дезінфекції завдяки складному хімічному складу, до якого входять, зокрема, консерванти, поверхнево-активні та змашувальні речовини, буфери, іонні агенти. Кожен із цих компонентів потрібен для того, щоб у комплексі забезпечити безпечне носіння лінзи після її обробки розчином. Прикладами сучасних БФР є розчини Opti Free Express та Opti Free PureMoist.

Opti Free Express поєднує в собі догляд за очима та лінзами, розчиняє відкладення на лінзі за рахунок наявності в складі полуксаміну та цитрату. Ці речовини також нейтралізують дію патогенної мікрофлори, не подразнюючи слизової оболонки очей. Розчин забезпечує ефективне очищення, ополіскування, добре дезінфікує, зволожує та підтримує оптимальні умови для зберігання лінз.

*Opti Free PureMoist призначений для всебічного догляду за м'якими КЛ, включно із силікон-гідрогелевими та кольоровими. У ньому використовується система подвійної дезінфекції лінз, в основі якої лежать два дезінфектанти: поліквад й алдокс. Перший ефективно знищує бактерії, а другий – гриби та найпростіших, зокрема *Acanthamoeba*. В Opti Free PureMoist застосовується зволожувальна матриця HydraGlyde, що дає можливість успішно вирішувати проблему дискомфорту користувачів лінз, пов'язаного із сухістю очей, а також із дегідратацією лінз.*

? Які переваги мають розчини з перекисом водню?

Попри популярність багатоцільових розчинів, пацієнти з чутливими очима нерідко обирають системи з перекисом водню. Такі системи не містять консервантів, що, відповідно, усуває пов'язані з ними проблеми (якщо, звичайно, проводиться нейтралізація перекису). Тому

такі системи дуже добре підходять пацієнтам, схильним до алергічних реакцій. Окрім того, протягом багатьох років системи з перекисом водню довели свою ефективність при проведенні очищення та дезінфекції, що робить їх вибір ідеальним для користувачів традиційних м'яких КЛ.

Інноваційним розчином на основі перексиду виступає одноступенева система Aosept Plus HydraGlyde, що на сьогодні вважається золотим стандартом дезінфекції. Від інших подібних розчинів Aosept Plus HydraGlyde відрізняється наявністю функції зволоження, котру виконує матриця HydraGlyde. Вона здатна вбудовуватися в матеріал КЛ, забезпечуючи протягом дня їх зволоження, а отже, комфорт користувачів.

? Чи є клінічні докази ефективності розчинів для догляду за КЛ?

У глобальному дослідженні за участю понад 10 тис. користувачів КЛ, половина з яких скаржилася на сухість або дискомфорт в очах, вивчали ефективність багатофункціонального дезінфікувального розчину Opti Free PureMoist.

Після 2 тиж застосування Opti Free PureMoist комфорт носіння КЛ і характеристики зору значно покращилися як у симптомній, так і в безсимптомній популяціях. У Європі, Азії та США на 14-21% більше респондентів порівняно з вихідним показником зазначили, що їхні КЛ забезпечують комфорт протягом усього дня ($p < 0,0001$); в Австралії цей показник збільшився на 31% ($p < 0,0001$). При цьому приблизно 80% респондентів зауважили, що й надалі користуватимуться розчином Opti Free PureMoist. Зменшення сухості в очах наприкінці дня після застосування Opti Free PureMoist досягли загалом 39% усіх опитаних і 58% пацієнтів із симптомами ($p < 0,0001$).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні оцінювали суб'єктивний комфорт, а також клінічні ознаки переносимості та комфорту двох БФР – Opti Free Express і ReNu Multiplus. Застосування розчину Opti Free Express значно рідше супроводжувалося зафарбовуванням рогівки та кон'юнктиви, забезпечувало більший комфорт і краще переносилося. Більшість пацієнтів віддали перевагу використанню Opti Free Express.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Олена Павленко**



Безпека носіння КЛ в умовах пандемії COVID-19: лише факти

Користування КЛ є безпечним. Незважаючи на міфи та дезінформацію, що з'являються останнім часом, за умов належного догляду носіння КЛ залишається безпечною й ефективною формою корекції зору для мільйонів людей у всьому світі.

Важливо правильно мити руки. Перед кожною маніпуляцією з КЛ необхідно ретельно вимити руки водою з милом і висушити їх чистим рушником без ворсу.

Дезінфекція КЛ. Користувачі КЛ повинні щовечора викидати лінзи щоденної заміни чи регулярно дезінфікувати КЛ місячної та двотижневої заміни відповідно до інструкцій виробника та лікаря-офтальмолога.

Припинення користування КЛ є необхідним тільки в разі хвороби.

Рекомендується припинити користування КЛ у разі хвороби із симптомами, як-от грип або гостра респіраторна вірусна інфекція.

OPTI-FREE™ EXPRESS™



OPTI-FREE™ PUREMOIST™



AOSEPT™ PLUS HYDRAGLYDE™



Формула потрібного очищення

Технологія зволоження HydraGlyde™

Без додавання консервантів

Утворення бульбашок механічно посилює видалення білкових відкладень і бруду з поверхні лінз⁸

Забезпечує довготривале зволоження поверхні лінзи

Не викликає подразнень навіть у клієнтів з чутливими очима⁵⁻⁷

Гарне очищення без тертя лінзи

Подовжує відчуття комфорту під час користування лінзами на 3 години^{2-4*,**}

Для тих, хто має чутливі очі та будь-які алергічні прояви

Комбінація протимікробного
та протигрибкового агентів
Aldox® + Polyquad®

Зволожувальний компонент Tetronic® 1304

Комбінація цитрату, Tetronic® 1304, EDTA

Подвійна система дезінфекції забезпечує високоефективну антимікробну та протигрибкову дію¹

Зволожує поверхню лінз після очищення

Якісне очищення від ліпідних і білкових відкладень

Захист здоров'я очей

Відчуття комфорту в лінзах після надягання

Видалення відкладень підтримує відчуття комфорту під час користування лінзами

Комплекс протимікробного
та протигрибкового агентів
Aldox® + Polyquad®

Зволожувальна матриця HydraGlyde™

Подвійна система дезінфекції забезпечує високоєфективну антимікробну та протигрибкову дію¹

Забезпечує довготривале зволоження поверхні лінзи

Захист здоров'я очей

Подовжує відчуття комфорту під час користування лінзами на 2 години^{2-4*,**}

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я.
Ця інформація підлягає демонстрації/переданню зареєстрованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів і симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Сертифікат відповідності UA.TR.101-15-2015. У випадку виникнення будь-яких небажаних явищ під час застосування виробів компанії "Алкон" просимо повідомити про це за електронною адресою: Alco.Complaints@alcon.com

UA-ASH-2000003

Посилання:

* Серед симптоматичних пацієнтів, у яких на початковому етапі спостерігався дискомфорт наприкінці дня або їм доводилося знімати контактні лінзи раніше, ніж вони того бажали.

* Серед симптоматичних пацієнтів, у яких на початковому етапі спостерігалися дискомфорт, ниряїжжя для або їм доводилося знімати контактні лінізи раніше, ніж вони того бажали.

** В окремих дослідженнях контактні лінії AIR OPTIX® AQUA були протестовані з використанням звичайного багаторазового розчину з подальшим 30-денним використанням або із засобом для догляду за контактними лінізами OPTIX-FREE® PureMoist® багаторазовий розчин, або із засобом для догляду за контактними лінізами AOSEPT® PLUS HydrAGlyde® Moisture Matrix. В обох дослідженнях було виміряно час зручного використання зі звичним багаторазовим розчином на початку дослідження і на 30-й день користування.

1. Gabriel M et al. Antimicrobial efficacy of multipurpose disinfecting solutions in the presence of contact lenses and lens cases. *Eye & Contact Lens*. 2018;44(2):125–131.

1. Gabriel M et al. Antimicrobial efficacy of multipurpose disinfecting solutions in the presence of contact lenses and lens cases. *Eye & Contact Lens*. 2011;17:101-105.
2. Garofalo B, Lemp J. Clinical trial experience with OPTI-FREE PureMoist MPDS. *Contact Lens Spectrum*. Special edition. 2011;44-48.

3. AIR OPTIX® AQUA Comfortable Wear Time Comparison of Day 30 to Baseline. C-09-074 Additional Analyses. Alcon data on file. 2011.

4. In a multicenter, prospective, bilateral eye, randomised, crossover, double masked (to brand) study comparing two one-step hydrogen peroxide lens care solutions in symptomatic contact lens wearers. Alcon data on file, 2016.

5. Alcon data on file, 2009.

6. SOFTWEAR™ Saline package insert

7. Paugh J, Brennan N, Efron N. Ocular response to hydrogen peroxide. *Am J of Opt & Physical Optics* 1988;65:91-98.

Alcon



НИКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки*



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H_1 -антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H_1 -рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H_1 -АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{13, *, ++}

* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019. ** У клінічних дослідженнях. Побічні реакції: сонливість - часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), втомлюваність - іноді ($\geq 1/1\,000$ і $< 1/100$). *** Дослідження in Vitro. **** Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів Р-глікопротеїнів у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного до важкого ступеня тяжкості *. # У клінічному дослідженні. Проте пацієнтів слід інформувати про те, що в окремих випадках препарат може викликати сонливість і, таким чином, впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами *. ## Ліцензована доза біластину в Євросоюзі та Україні становить 20 мг один раз на добу *. ### У клінічних дослідженнях *. + У порівнянні плацебо плюс алкоголь *. ++ У клінічних дослідженнях. Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: іноді ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).¹ Jáuregui I et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:16-23. ² Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65. ³ Zuberbier T et al. Allergy. 2010;65:516-28. ⁴ Zuberbier T et al. Allergy. 2018;73:1393-1414. ⁵ Scaglione F. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16:1999-2005. ⁶ Horak F, et al. Inflamm Res. 2010; 59:391-398. ⁷ Jauregui I, et al. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:89-98. ⁸ Farre M, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:970-980. ⁹ Conen S et al. J Psychopharmacol. 2011;25:1517-23. ¹⁰ Demonte A et al. Eur Rev Pharmacol Sci. 2018;22(3):820-828. ¹¹ Garcia-Gea C et al. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:675-85. ¹² Garcia-Gea C et al. Hum Psychopharmacol. 2014;29:120-32. ¹³ Tyl B et al. J Clin Pharmacol. 2012;52:893-903.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

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. **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. **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**

