



№ 2 (51)
2020 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Доктор медичних наук,
професор
Ігор Карпов

**Міжнародний on-line
конгрес «Pandemic STOP»:
Клінічні особливості
COVID-19**

Читайте на сторінці **33**



Доктор медичних наук,
професор
Олена Охотнікова

**Єдиний хронічний
алергічний респіраторний
синдром у дітей — справжня
коморбідність патогенезу
і патогенетичної терапії**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук
Інна Гогунська

**Алергія під контролем:
сучасні антигістамінні
препарати в лікуванні
алергічного риніту**

Читайте на сторінці **20**



Кандидат медичних наук
Едуард Ходош

**Доброякісні пухлини
легень і бронхів:
клінічні, морфологічні,
ендоскопічні та променеві
аспекти діагностики**

Читайте на сторінці **5**



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

**Global Initiative
for Asthma – GINA**

**Бронхіальна астма,
що важко лікується,
тяжка астма у підлітків
та дорослих
Кишенькове керівництво
з лікування і профілактики**

Читайте на сторінці **38**

Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЇ*

Алерзин
Левोцетиризин
Краплі оральні, розчин
5 мг/мл
по 20 мл

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин
7 таблеток

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин
14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

EGIS

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

АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



- 1 РАЗ НА ДОБУ
- ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 2 РОКІВ
- ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА БРОНХОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua

ВИРОБНИК: ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ» 03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Монтел 4 мг, РП № UA/16297/02/02 від 21.11.2019. **Склад:** 1 таблетка містить монтелукасту 4,0 мг. **Лікарська форма:** таблетки жувальні. **Монтел 5 мг**, РП № UA/16297/02/01 від 21.11.2019. **Склад:** 1 таблетка містить монтелукасту 5,0 мг. **Лікарська форма:** таблетки жувальні. **Монтел 10 мг**, РП № UA/16297/01/01 від 21.11.2019. **Склад:** 1 таблетка містить монтелукасту 10,0 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Блокатори лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03D C03. **Фармакологічні властивості.** Монтелукаст із високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT₁-рецепторами, спричиняючи їх значне блокування. Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії. **Показання.** Як додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та помірного ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовують за необхідності; профілактика БА, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням; полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. **Спосіб застосування та дози.** Для дітей віком 2-5 років – 1 жувальна таблетка (4 мг), віком 6-14 років – 1 жувальна таблетка (5 мг) 1 раз на добу, увечері, за 1 год до або через 2 год після прийому їжі; дорослим та дітям віком від 15 років – 1 таблетка (10 мг) 1 раз на добу, увечері. **Протипоказання.** Гіперчутливість до монтелукасту або інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Посилення кровоточивості, реакції гіперчутливості, порушення сну, психомоторна гіперактивність, головний біль, відчуття серцебиття, біль у животі, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), висип, енурез у дітей, артралгія, міальгія, інфекції верхніх дихальних шляхів, астения / підвищена втомлюваність, набряки. **Умови зберігання.** У недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Адреса: Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17, тел.: (044) 205-41-23. Повна інформація про лікарський засіб – в Інструкції для медичного застосування.

V. Kumar, APE, A. Ikram, M. Taimur, M.A. Khan, H.D. Barry, S. Fareed, Пакістан

Можливості покращення життя пацієнтів із персистуючою астмою: фокус на антагоністи лейкотрієнів

Проспективне відкрите дослідження ефективності монтелукасту в лікуванні астми легкого та помірного ступеня тяжкості показало, що, згідно з даними низки опитувальників з оцінки контролю самого захворювання і якості життя (ЯЖ) пацієнтів з астмою, застосування монтелукасту в дозі 10 мг допомагає успішніше контролювати астму й покращити ЯЖ пацієнтів. Астма – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів (ДШ), пов’язане з їхньою непрохідністю і гіперреактивністю. Це поліетіологічне захворювання, в основі його розвитку лежить як генетична схильність, так і вплив факторів довкілля, які грають взаємозамінну роль [1]. Безконтрольна та неадекватно керована астма значуще погіршує ЯЖ пацієнтів, а також може стати причиною передчасної смерті. За медичною статистикою, у 2018 р. кількість хворих на астму в усьому світі становила 339 млн осіб. При цьому бронхіальна астма (БА) посідає 16-е місце серед головних причин інвалідності і 28-е – у структурі провідних причин тягаря хвороб, який оцінюється роками життя, скоригованими з причини непрацездатності (disability-adjusted life year, DALYs) [2].

Запальний процес ДШ при астмі протікає із залученням надзвичайно великої кількості клітин та медіаторів запалення, які провокують ремоделювання ДШ, а також зумовлюють появу таких респіраторних симптомів, як кашель, хрипи й задишка. Еозинофіли, опасисті клітини, нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини, епітеліальні клітини ДШ, Т-хелпери 1 (Th1) і Т-хелпери 2 (Th2) залучені до запального процесу при астмі. Th2 генерують інтерлейкін (IL)-4, IL-5 та IL-13, які індукують вироблення імуноглобуліну Е та еозинофілів і призводять до гіперреактивності ДШ.

Опасисті клітини слизової синтезують гістамін, простагландини, а також лейкотрієн цистеїнілу (CysLT) – медіатори, які спричинюють звуження бронхів [3].

CysLT відіграє важливу роль у патогенезі астми, оскільки не тільки провокує скорочення гладкої мускулатури бронхів, а й викликає реконструкцію бронхів унаслідок стимулювання проліферації епітелію та збільшення відкладання колагену [4-5].

Наслідками впливу цього медіатора є посилення проникності судин, що веде до набряку слизової оболонки, зниження мукоциліарного кліренсу, збільшення вироблення слизу. Також CysLT активує міграцію лейкоцитів, чим провокує посилення запального процесу. Монтелукаст є потужним і селективним блокатором рецептора цього медіатора – CysLT1, який відіграє ключову роль у пригніченні бронхоконстрикції та запального процесу [8].

Міжнародний погоджувальний документ – Глобальна ініціатива з БА (The Global Initiative for Asthma, GINA) 2018 року рекомендує антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР), до яких належить монтелукаст, як монотерапію при легкій персистуючій астмі та як доповнення або альтернативу збільшення дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), а також замість додавання β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД) [6]. АЛТР показали ефективність при тривалому контролі загострення астми, однак золотим стандартом для боротьби з астмою вважались ІКС [7].

Монтелукаст вивчався як додаткова терапія до ІКС для тривалого контролю персистуючої астми легкої та середньої тяжкості [9-11], але чи буде ефективною монотерапія монтелукастом? Саме на це питання намагалися знайти відповідь автори згаданого дослідження.

Матеріали та методи

Це проспективне відкрите інтервенційне дослідження проводилося протягом 3 міс (із січня по березень 2019 р.) у відділенні лікарні третинної допомоги в місті Лахор (Пакістан). У дослідженні брали участь пацієнти старше 15 років, хворі на БА не менше року.

Усім пацієнтам лікуючий пульмонолог призначав монтелукаст (10 мг 1 раз на день), без додавання ІКС чи БАТД. Усі

учасники дослідження двічі заповнювали анкету – на початку дослідження (0-й день) та через місяць (30-й день).

Тест із контролю над астмою (Asthma Control Test, ACT) був використаний для оцінки ефективності лікування [12]. При проведенні ACT середній бал <20 показує неконтрольовану астму, 20-24 бали – адекватний контроль захворювання, а оцінка 25 балів відповідає відмінному контролю астми.

У дослідженні було використано опитувальник загальної ЯЖ (ЗЯЖ) хворих на БА (Asthma Quality of Life Questionnaire-Standard, AQLQ-S) [13].

З дослідження були виключені: пацієнти з діагнозом астми <1 року; ті, хто вже приймав монтелукаст для контролю астми, а також пацієнти, які повідомили про будь-які побічні ефекти на тлі прийому монтелукасту протягом періоду дослідження.

Дані були оброблені та проаналізовані за допомогою SPSS для Windows версії 23.0 (IBM, США). Середнє та стандартне відхилення (СВ) обчислювалися для безперервних змінних, у тому числі вік та показник AQLQ-S та ACT. Частота й відсоток розраховували для категорійних змінних, включаючи стать, вік, тривалість астми та частоту загострень. Були порівняні бали AQLQ-S та ACT в 0-й та на 30-й день дослідження за допомогою залежного Т-тесту. Р-значення $\leq 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати дослідження

На початку дослідження участь у ньому взяли 112 осіб. Під час періоду дослідження 2 (1,8%) учасників виключили через побічні ефекти від прийому монтелукасту, 3 (2,7%) учасники вийшли з дослідження, не вказавши причину, а 14 (12,5%) осіб не пройшли друге опитування після закінчення лікування.

Дослідження завершили 93 (83,0%) учасники, з них 59 (63,4%) чоловіків, 34 (36,5%) жінки. Середній вік учасників становив $23,6 \pm 8,4$ року (табл. 1).

Середні бали обох шкал – AQLQ-S та ACT – порівнювали в 0-й та на 30-й день. За оцінкою шкали AQLQ-S показник ЗЯЖ суттєво покращився за 1 міс терапії монтелукастом. Також спостерігалось поліпшення емоційного стану пацієнтів, покращення активності та полегшення симптомів астми. Показник контролю над астмою також значно покращився за місяць терапії монтелукастом (табл. 2).

Обговорення

Це дослідження довело роль терапії монтелукастом у боротьбі з астмою та в покращенні ЗЯЖ пацієнтів. Однак воно має й свої обмеження. Оскільки дослідження було відкритим, воно не передбачало наявності контрольної плацебо-групи. Для більш детальної оцінки застосування монтелукасту в лікуванні астми рекомендуються довготривалі рандомізовані подвійні сліпі випробування.

Аналіз літератури показав, що в низці багатьох інших досліджень також показана ефективність монтелукасту.

Наприклад, у дослідженні лікування хронічної астми MONICA (MONtelukast In Chronic Asthma) 10 мг монтелукасту щодня додавали до ІКС та/або БАТД протягом 6 міс, після чого спостерігалось значуще поліпшення стану пацієнтів – згідно з балами обох опитувальників: ACT і міні-AQLQ [9]. У метааналізі 50 випробувань ризик загострення астми був знижений до 0,60 в 6 дослідженнях при монотерапії АЛТР. У 4 випробуваннях, де АЛТР додавали до ІКС, коефіцієнт ризику загострення становив 0,80 [6]. Bozek та Biernacki також повідомили про виражене поліпшення стану пацієнтів при додаванні монтелукасту до ІКС [10, 11].

З іншого боку, у деяких дослідженнях суттєвого покращення контролю над астмою за допомогою терапії монтелукастом не було виявлено [14, 15].

У корейському дослідженні монтелукаст додавали до низьких доз ІКС, що дало кращі результати лікування при легкій та помірній персистуючій астмі, ніж лише збільшення дози ІКС [16]. У ще одному з досліджень монотерапію монтелукастом порівнювали з монотерапією ІКС при хронічній астмі. У 1-й і 3-й тиж показник пікової швидкості видиху (ПШВ) був кращим у групі, що отримувала монтелукаст ($p < 0,05$), з 4-го по 8-й тиж цей показник був однаковим для обох груп [17]. А при порівнянні монотерапії монтелукастом з плацебо у пацієнтів, які отримували монтелукаст, не спостерігалось значного поліпшення за шкалою ACT, але показники згідно з AQLQ-S у цілому суттєво покращали [18].

У недавньому китайському дослідженні монтелукаст відіграв суттєву роль у регулюванні Th1/Th2 клітинного балансу та посилив експресію CD4⁺ CD25⁺ регуляторних Т-клітин. Це сприяло зменшенню запалення ДШ і допомагало поліпшити клінічні симптоми, а також легеневі функції в цих пацієнтів [19].

Показано, що монтелукаст є еквівалентним тіотропію як доповнення до ІКС/БАТД при астмі. Незважаючи на різний механізм дії препаратів, вони обидва зменшують обструкцію ДШ та покращують легеневу функцію [20].

У метааналізі 20 випробувань монтелукаст як доповнення до ІКС/ БАТД у дорослих із хронічною астмою значуще зменшив кількість загострень, а в пацієнтів із гострою астмою – статистично покращив ПШВ та зменшив потребу в системних кортикостероїдах [21].

Позитивний вплив монтелукасту в лікуванні легкої та середньотяжкої персистуючої астми, а також гострої астми підкріплено широкими літературними даними. Монтелукаст допомагає зменшити запалення ДШ та вираженість симптомів астми й частоту загострень, завдяки чому покращується ЯЖ пацієнтів.

Монтелукаст може бути використаний і в якості монотерапії астми, і як доповнення до ІКС/БАТД для забезпечення належного контролю астми.

Висновки

Монтелукаст відіграє важливу роль у боротьбі з астмою і сприяє покращенню якості життя пацієнтів із легкою та помірною персистуючою астмою. Він може бути перспективною альтернативою ІКС та БАТД або доповненням до цих препаратів у лікуванні хронічної астми з неконтрольованими симптомами.

Реферативний огляд за матеріалом: A. Ikram, V. Kumar, M. Taimur et al. Role of Montelukast in Improving Quality of Life in Patients with Persistent Asthma. Cureus 11(6): e5046. DOI 10.7759/cureus.5046 (June 30, 2019).

Підготувала **Анастасія Романова**



Довідка ЗУ

Препарат Монтел (монтелукаст) ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ), може застосовуватися для лікування в дітей і дорослих із БА та/або алергічним ринітом. Таблетки Монтел приймають перорально лише 1 раз на день, що дуже зручно, у разі якщо препарат призначений дітям. Монтел випускається у формі таблеток (жувальних і вкритих плівковою оболонкою) з різним умістом діючої речовини (4; 5 і 10 мг), це дає можливість урахувувати вікові особливості пацієнтів, спростити схему лікування й досягти максимальної ефективності терапії БА.

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

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

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція **(044) 521-86-97**
Відділ маркетингу **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**
Підписано до друку: червень 2020
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50
Замовлення №0271
Загальний наклад **15 000** прим.

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Доброкачественные опухоли легких и бронхов:

клинические, морфологические, эндоскопические
и лучевые аспекты диагностики

Э.М. Ходош, О.К. Яковенко 5-8

Кларитромицин-МБ – потужність швидкої дії 9

Лікування гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів:

оптимальна терапевтична стратегія,
заснована на підходах методології Delphi 26-27

Інозин пранобекс у профілактиці та лікуванні гострих респіраторних

вірусних інфекцій, у тому числі COVID-19

Jiri Beran 36-37

АЛЕРГОЛОГІЯ

Можливості покращення життя пацієнтів із персистуючою астмою:

фокус на антагоністи лейкотрієнів

V. Kumar, A. Ikram, M. Taimur та ін. 3

Місце неседативних антигістамінних препаратів

у лікуванні алергічного риніту

відповідно до оновлених міжнародних рекомендацій 10-11

Алергія під контролем: сучасні антигістамінні препарати

в лікуванні алергічного риніту 20-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ертапенем – карбапенемний антибіотик,

перевірений часом 13-14

І Міжнародний респіраторний форум з інгаляційної терапії:

практичні аспекти застосування світових рекомендацій 22-25

Сучасні рекомендації з менеджменту муковісцидозу:

переваги застосування інгаляційного тобраміцину (Брамітоб®)
для лікування синьогнійної інфекції 29-30

Лікування загострення бронхіальної астми

під час пандемії SARS-CoV-2 2020 року

Michael Levin, Ignacio J. Ansotegui, Jonathan Bernstein та ін. 31-32

COVID-19: відповіді на найактуальніші питання

та лікарська практика в умовах пандемії 33-35

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Стратегія терапії резистентного туберкульозу

і пацієнтоорієнтований підхід у рамках Регіонального симпозиуму

з питань лікування туберкульозу 15-17

Проблемні питання призначення сучасних схем лікування

мультирезистентного туберкульозу:

профілі резистентності та ризик відриву від лікування.

Резолюція Експертної ради 19

Э.М. Ходош, к. мед. н., доцент Харьковской медицинской академии последипломного образования, КНП «Городская клиническая больницы № 13» Харьковского городского совета, член Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS), **О.К. Яковенко**, к. мед. н., заведующий отделением пульмонологии КП «Волинская областная клиническая больница», эксперт по пульмонологии Управления охраны здоровья Волинской ОГА, председатель «Общества пульмонологов и фтизиатров Волинской области им. М. Марунчука», член ERS

Доброкачественные опухоли легких и бронхов: клинические, морфологические, эндоскопические и лучевые аспекты диагностики

В медицинской литературе постоянно ощущается необходимость в практических рекомендациях (стандартах), посвященных характеристике важнейших клинических и морфологических черт основных разновидностей опухолей легких человека. Ключевая цель такого рода стандартов – клиническое и морфологическое распознавание этих разновидностей. Многочисленные новообразования легких и бронхов, разные по своему происхождению, гистологическому строению, локализации и особенностям клинического течения, представляют собой доброкачественные опухоли (benign lung tumors), которые развиваются из высокодифференцированных клеток. Они схожи по строению и функциям со здоровыми клетками, но отличаются относительно медленным ростом, не инфильтрируют, не разрушают ткани и не метастазируют. Ткани, расположенные вокруг опухоли, атрофируются и образуют соединительнотканную капсулу (псевдокапсулу), окружающую новообразование, однако ряд доброкачественных опухолей легкого (ДОЛ) могут малигнизироваться [1]. ДОЛ – понятие собирательное, включающее большое число опухолей различного генеза и гистологического строения, а также имеющих различную локализацию и особенности клинического течения.

Хотя ДОЛ наблюдаются в 10-12 раз реже, чем рак, они составляют около 7-10% всех опухолей легких и до 15-20% так называемых «шаровидных» образований в легких, которые в рентгенологическом изображении могут визуализироваться и как доброкачественные, и как злокачественные.

Дело в том, что часто различие между доброкачественными и злокачественными опухолями легких (ДОЛ и ЗОЛ соответственно) бывает весьма относительным [2]. Некоторые доброкачественные опухоли изначально обладают склонностью к малигнизации, с развитием инфильтративного роста и метастазирования. Однако большинство авторов считают, что существование понятия ДОЛ как клинко-морфологической группы является вполне обоснованным и довольно строго очерченным в границах. Несмотря на различие гистогенеза и гистологического строения, ДОЛ объединяют такие особенности: медленный рост на протяжении многих лет, отсутствие или скудность клинических проявлений до возникновения осложнений, а главное – относительная редкость озлокачествления, что резко отличает их от рака легкого или саркомы и определяет иные подходы к выбору тактики и методов хирургического лечения.

В целом, как и любая другая опухоль, доброкачественное новообразование рассматривается как патологический процесс, в основе которого лежит безграничное и нерегулируемое размножение не достигших созревания клеток. По сути, опухоль – это ненормальное наращивание ткани, когда клетки делятся слишком быстро или не отмирают, как обычно. Опухоль развивается из клеток, потерявших способность созревать. Опухолевые клетки не могут преобразовываться в нормальные. Изменения строения и свойств клеток опухоли – клеточный атипизм. Он характерен

и злокачественные, доброкачественные опухоли делятся на центральные и периферические и представлены аденомой, гамартомой, фибромой, папилломой, гемангиомой, невриномой, липомой, тератомой и другими, в том числе опухолевидными, новообразованиями [3].

Теория опухолевого поля, созданная В. Уиллисом в 1953 г., раскрывает стадийный характер развития опухоли. Согласно этой теории в организме появляются множественные точки роста – очаговые пролифераты, что и составляет опухолевое поле. В этой зоне идет постепенная трансформация очагов пролифератов из центра к периферии до слияния очагов в единый опухолевый узел. Для периода формирования опухоли, то есть ее трансформации, характерен аппозиционный рост. При этом происходит переход неопухолевых клеток в опухолевые, опухоль как бы растет «сама из себя» в виде узла, формируя вокруг фиброзную капсулу.

По теории опухолевой прогрессии (Фулдс, 1969) постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли представляет собой ряд качественно разных стадий. В формировании опухоли несомненна роль взаимодействия эпителия и соединительной ткани (Гаршин В.Г., 1939), когда имеет место врастание эпителия в подлежащую ткань.

Опухоль – это патологический процесс, в основе которого лежит безграничное и нерегулируемое размножение не достигших созревания клеток. По сути, опухоль – это ненормальное наращивание ткани, когда клетки делятся слишком быстро или не отмирают, как обычно. Опухоль развивается из клеток, потерявших способность созревать. Опухолевые клетки не могут преобразовываться в нормальные. Изменения строения и свойств клеток опухоли – клеточный атипизм. Он характерен

для клеток паренхимы опухоли и выражается в изменении размера и формы клеток, особенно их ядер. Тканевой атипизм проявляется нарушением взаимоотношений составных элементов исходной ткани, биохимического и антигенного состава [4].

Опухоли не имеют ни приспособительного, ни защитного значения. В этом их отличие от всех патологических процессов и, в частности, от множественных процессов легких и бронхов, проявляющихся в виде так называемых лучевых узлов и узелков (рис. 1).

Рост опухоли происходит независимо от организма. В то же время сама опухоль, доброкачественная или злокачественная, оказывает огромное влияние на организм, вызывая нарушение обмена веществ и функций органов. Доброкачественные опухоли относятся к редким заболеваниям и составляют 6-11% (табл. 1).

В соответствии с гистологическим строением доброкачественные опухоли дифференцируют на 4 типа:

- эпителиальные (образуются из клеток поверхностного слоя – аденомы и папилломы);
- нейроэктодермальные (образуются из клеток, выстилающих оболочку длинных отростков нейронов, например нейрофибромы);
- мезодермальные (образуются из тканей жирового и соединительного типа, например миомы, фибромы и прочие);
- дизэмбриогенетические (врожденные доброкачественные образования, имеющие элементы ткани зародыша, например гамартоты и тератомы).

Развиваются доброкачественные опухоли в паренхиме легкого, вдали от крупных бронхов, протекают бессимптомно и обнаруживаются в основном случайно. То есть в значительном большинстве случаев клетки доброкачественных опухолей морфологически могут быть



Э.М. Ходош



О.К. Яковенко

верифицированы только путем биопсии, поскольку возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с периферическим раком легкого, что дает весьма сходную рентгенологическую картину, другими ЗОЛ и ДОЛ, неспецифическими воспалительными изменениями в легких и плевре, а также некоторыми формами туберкулеза (ТБ) – казеомами.

Рентгенологически внебронхиальные доброкачественные опухоли характеризуются четкостью контуров, особенно на томограммах. Следует также подчеркнуть, что в ряде случаев и периферическая форма рака легкого дает неотличимую от доброкачественной опухоли рентгенологическую картину.

Дифференцировка с ТБ – обызвествленные формы, которые располагаются эксцентрично или в виде мелких крупинок извести и равномерно распределены по всему очагу, хотя возможны и другие признаки перенесенного ТБ.

Если имеются сомнения в доброкачественности опухоли, проводят фибробронхоскопию, трансбронхиальную или трансторакальную биопсию, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), а иногда, при отсутствии противопоказаний к торакотомии, больного оперируют и на операционном столе (биопсия, пункция с цитологическим исследованием) определяют объем резекции легкого. Длительное наблюдение за больным с шаровидным образованием легких опасно, поскольку периферический рак легкого может существовать многие месяцы или годы без видимой рентгенологической динамики. Оперативное лечение в таких случаях больше показано больным старше 40 лет, имеющим хронические заболевания легких, курящих и связанных с вредным производством [5, 6].

Обычно как доброкачественный процесс рассценивается солитарное образование легких (гамартома, гранулема, инфекция), то есть периферическое образование <3 см в диаметре, не связанное с корнем и плеврой (табл. 2) [7]. Однако при таком факторе

Продолжение на стр. 6.

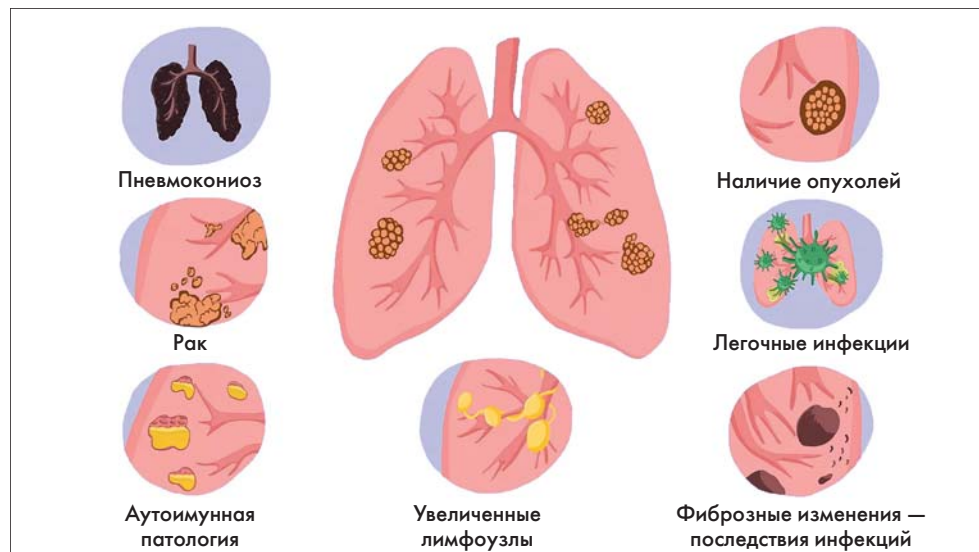


Рис. 1. Причины возникновения множественных легочных узлов

Tumor types	Number (%)
Hamartoma	60 (44,8)
Sclerosing hemangioma	44 (32,8)
Inflammatory pseudotumor	8 (6,0)
Clear cell tumor	5 (3,7)
Fibroma	5 (3,7)
Hemangioma	4 (3,0)
Granular cell tumor	3 (2,2)
Lipoma	2 (1,5)
Neurofibroma	1 (0,7)
Papilloma	1 (0,7)
Hemangiopericytoma	1 (0,7)

Benign	Malignant
Infectious granuloma (80%) Atypical mycobacteria Coccidioidomycosis Histoplasmosis Tuberculosis	Adenocarcinoma (60%) Squamous cell carcinoma (20%)
Hamartoma (10%)	Solitary metastasis (10%) Breast Colon Kidney
Arteriovenous malformation (rare)	Small cell carcinoma (4%)
Intrapulmonary lymph node (rare)	Carcinoid tumor (rare)
Sarcoidosis (rare)	Extranodal lymphoma (rare)

Э.М. Ходош, к. мед. н., доцент Харьковской медицинской академии последипломного образования, КНП «Городская клиническая больницы № 13» Харьковского городского совета, член Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS), **О.К. Яковенко**, к. мед. н., заведующий отделением пульмонологии КП «Волынская областная клиническая больница», эксперт по пульмонологии Управления охраны здоровья Волынской ОГА, председатель «Общества пульмонологов и фтизиатров Волынской области им. М. Марунчука», член ERS

Доброкачественные опухоли легких и бронхов: клинические, морфологические, эндоскопические и лучевые аспекты диагностики

Продолжение. Начало на стр. 5.

риска, как курение, и у пожилых пациентов в 20% случаев это образование может быть злокачественным, что, в свою очередь, требует дальнейшего интервенционного и радиологического дообследования.

Одиночный очаг в легких определяют как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см. Это международное определение отличается от традиционного отечественного представления о легочных очагах, источником которого является фтизиатрическая практика (в классификации ТБ легких размер очагов не превышает 1 см, а уплотнения большего размера определяют как инфильтраты, туберкулемы и другие виды изменений) [8, 9]. Если рост составляет ≤3 см в диаметре, его обычно называют узелком (гранулемой). Если узелок сформировался в легких, он называется легочным. Любой рост >3 см в диаметре называют массой [10]. Безусловно, дифференциальная диагностика этих легочных образований затруднена. Примерно в половине всех случаев резекции легкого узелок бывает доброкачественным, хотя причин образования узелков в легком много: гранулемы, ДОЛ и ЗОЛ.

Легочные узлы обнаруживаются примерно в одном из 200 рентгеновских снимков грудной клетки в большинстве компьютерных томографий (КТ). По крайней мере, 60% легочных узелков, наблюдаемых на рентгенограмме, и 99% — на КТ грудной клетки, оказываются доброкачественными. Легочные узелки встречаются гораздо чаще, чем рак легких или ДОЛ. Имеется небольшое количество случаев злокачественности у пациентов в возрасте до 35 лет, однако в основном подобное наблюдается в возрасте после 45 лет [11].

Доброкачественные узелки в легких могут быть следствием заживших «ран» из-за ТБ послеоперационных рубцов или различных видов грибковых инфекций; в некоторых случаях — вследствие папилломы человека; курильщики подвержены более высокому риску, чем некурящие; в некоторых случаях причину установить не удается [12].

Диагностика весьма затруднительна ввиду незначительных клинических проявлений. При ДОЛ часто нет клинической симптоматики. Более 90% из них обнаруживают случайно, например во время рентгенографии или КТ грудной клетки. Если появляются симптомы, то они могут представлять собой: постоянный кашель или хрипы; одышку или затрудненное дыхание; кровохарканье; сухие хрипы над местом локализации образования; могут свидетельствовать о более высокой вероятности пневмонии и коллапса (ателектаза) легочной ткани. То есть симптоматика не патогномична.

Некоторые характеристики объемных образований (размеры, риски, скорость

роста) при КТ позволяют судить об их характере — доброкачественном или злокачественном, однако они не являются определяющими при постановке диагноза. Также о характере образования можно судить по скорости его роста, степени накопления контрастного вещества, наличию высокого или низкого риска (табл. 3).

Среди доброкачественных опухолей различают эпителиальные (аденомы), мезенхимного происхождения (липомы, фибромы, ангиомы и др.) и врожденные (гамартомы, тератомы). Аденомы — до 40% [13].

Аденомы бронхов представлены группой новообразований, единых в анатомо-клиническом и патогистологическом отношении. В целом аденома характеризуется как доброкачественная опухоль, происходящая из железистого эпителия, но, например, аденомы щитовидной железы исходят из фолликулярного эпителия. Аденомы встречаются во всех органах, где представлен железистый эпителий. В связи с этим особенность строения органа влияет на структуру аденомы. Течение и клиника процесса зависят от особенностей локализации, темпа роста и размеров аденомы, а также от степени дисплазии, характерной для всех аденом.

Эти образования, по выражению М. Наста, обладают значительным «злокачественным потенциалом», однако они редко дают метастазы и редко рецидивируют после радикальной операции. По данным различных авторов, аденомы бронхов составляют 5-7% всех опухолей бронхов. В зависимости от патогистологической структуры аденомы подразделяют на 3 вида: карциноиды; цилиндромы; мукоэпидермоиды. Карциноид — наиболее часто встречающаяся разновидность [14].

Аденомы развиваются в крупных бронхах, растут внутрибронхально, постепенно закрывая просвет бронха. В ряде случаев растут в сторону легочной паренхимы. Имеют дольчатое строение и ножку. Хорошо кровоснабжаются и дают кровотечение. В 10% случаев происходит озлокачествление аденом.

Клиническая картина весьма скудна. Выражен синдром гиповентиляции, при бронхальном стенозе, то есть синдром обструкции бронха свойствен аденомам бронха.

Диагностика затруднительна из-за незначительных клинических проявлений. В ряде случаев течение карциноидов легких может сопровождаться своеобразной клинической картиной, называемой карциноидным синдромом. Характерными свойствами этих опухолей являются накопление предшественников биогенных аминов с последующим их декарбоксилированием и выработкой биологически активных производных (адреналин, серотонин, мелатонин и др.), а также полипептидных гормонов. Система нейроэндокринных клеток, рассеянных по всему организму человека,

названа APUD-системой — по первым буквам английских слов Amin Precursor Uptake and Decarboxylation. Клетки APUD-системы встречаются как в эндокринных железах, так и в различных органах, не имеющих специфической эндокринной функции: желудочно-кишечном тракте, бронхах и др. Секретция опухолью гормонов и других биологически активных веществ может вызывать так называемый карциноидный синдром.

Аденома развивается в основном из железистой оболочки бронхов. По мере своего роста опухоль сдавливает слизистую оболочку, приводя к ее атрофии, а иногда и изъязвлению. В подавляющем числе случаев (80-90%) имеют центральную локализацию. Центральные аденомы, начиная развиваться в стенке бронха, чаще всего растут экспансивно, то есть отодвигая в просвет бронха слизистую оболочку, но не прорастая в нее. При эндобронхиальном типе аденомы растут быстро, приводя к нарушению бронхиальной проходимости, то есть к стенозированию (рис. 2, 3). При экстрабронхиальном росте опухоль может распространяться в толще бронха — интрамурально или снаружи от него. Часто наблюдается сочетание различных типов роста опухоли — смешанный рост. Поэтому правильнее говорить о преимущественно эндобронхиальном или экстрабронхиальном росте опухоли [4].

Итак, все аденомы являются эпителиальными опухолями, развивающимися в основном из железистой оболочки бронха. Среди всех ДОЛ аденомы составляют 60-65%. В подавляющем большинстве случаев (80-90%) они имеют центральную локализацию, в связи с чем J. Delaue (1950) предложил называть их эпистомами (от греч. — затыкать, закупоривать). Однако термин «эпистома» не получил в литературе широкого распространения и в настоящее время представляет лишь исторический интерес.

В свою очередь, аденома бронха — сборное понятие, так как выделяются следующие типы этой опухоли: карциноидный, мукоэпидермоидный, цилиндроматозный и смешанный.

Особой разновидностью являются аденомы в форме «гантели», «песочных часов» или «айсберга», когда эндобронхиальная и экстрабронхиальная части опухоли разделены перетяжкой между разрушенными и раздвинутыми бронхиальными хрящами. Экстрабронхиальная порция аденомы обычно инкапсулируется и растет в виде узла в сторону легкого или клетчатки средостения, достигая иногда значительных размеров. Эндобронхиальная аденома или ее эндобронхиальная порция всегда имеет тенденцию к распространению в сторону



Рис. 2. Центральная аденома бронха. Экспансивный рост
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 140 раз

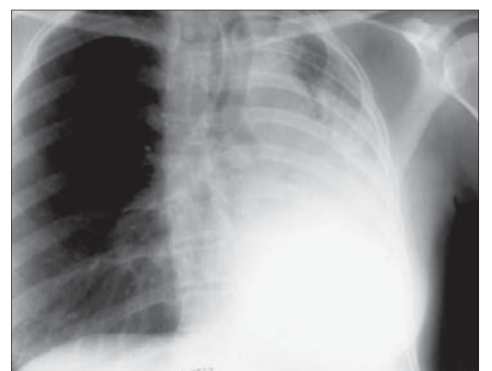


Рис. 3. Внутрибронхиальная аденома левого главного бронха с ателектазом левого легкого

более крупных бронхов. Так, у опухоли, обнаруживаемой в главном бронхе, основание может располагаться в долевого или сегментарном бронхе.

Наиболее часто размеры аденом составляют 2-3 см в поперечнике, иногда достигая ≥10 см. Форма центральных аденом со стороны просвета бронха может быть полиповидной, реже дольчатой, бугристой. Поверхность эндобронхиальной аденомы покрыта слизистой оболочкой, которая может быть неизменной и утолщенной или резко истонченной и изъязвленной. На вид опухоль гладкая или несколько бугристая, розового или красного цвета, иногда с синюшным оттенком. Консистенция аденомы чаще эластическая, иногда творожистая, очень хрупкая. Периферические аденомы имеют четко выраженную капсулу, плотноэластическую консистенцию. На разрезе поверхность их зернистая, желтовато-серого или желтовато-белого цвета.

С учетом доброкачественного характера течения большинства карциноидов, цилиндром и мукоэпидермоидных опухолей в клинической практике целесообразно рассматривать их как доброкачественные опухоли, обладающие склонностью к малигнизации, и на этом основании условно сохранять за ними термин «аденомы», которые по гистологическому строению разделяют на 4 основных типа: карциноидного (карциноиды), мукоэпидермоидного, цилиндроматозного (цилиндромы) и комбинированные аденомы, в которых сочетается строение карциноидов и цилиндром [15].

Малигнизированная аденома бронха растет довольно медленно и метастазирует поздно. Поэтому ее своевременное радикальное удаление может спасти больного.

Реже встречаются другие типы аденом бронха. Название «цилиндромы» (цилиндроматозная разновидность аденомы бронха) объясняется типом эпителиальных цилиндрических клеток, из которых она развивается. Относительно редко встречается мукодермоидный и смешанный тип. Мукодермоид — похожее на небольшую кисту образование со слизистым

Таблица 3. Рекомендации сообщества Fleischner относительно характера легочного образования и сроков его контроля

Пациенты			
С низким риском		С высоким риском	
<4 мм	не нужно выполнять дальнейшие исследования	<4 мм	КТ в течение 12 мес
4-6 мм	КТ в течение 12 мес	4-6 мм	КТ через 6-12-18-24 мес
6-8 мм	КТ через 6-12-18-24 мес	6-8 мм	КТ через 3-6-9-12-24 мес
>8 мм	КТ с контрастом через 3-9-24 мес, а также ПЭТ и/или биопсия	>8 мм	КТ с контрастом через 3-6-9-12-24 мес, а также ПЭТ и/или биопсия

Таблица 4. Дифференциальный спектр причин образований и воспалительных процессов легких

Дифференциальный диагноз	
Новообразования Метастазирование	Воспалительный процесс Саркоидоз Ревматоидный артрит Гранулематоз Вегенера Организирующаяся пневмония
Инфекционный процесс Туберкулез Грибковая этиология Септическая эмболизация	
Ингаляция Силикоз	Васкулярная этиология Болезнь Ренду-Ослера Инфаркт легкого

содержимым. А аденома смешанного типа сочетает в себе признаки карциноида и цилиндроиды.

В большинстве случаев все аденомы бронха — это округлые розово-красного цвета новообразования, хорошо заметные во время бронхоскопии, обычно не более 2-3 см в диаметре [16]. Внутри они гладкие, иногда разделены на дольки (рис. 4).

Среди всех аденом чаще всего наблюдаются карциноиды — в 84-86% случаев. Эти опухоли, как считает большинство авторов [17], развиваются из низкодифференцированных эпителиальных клеток, так называемых клеток Кульчицкого, имеющих отношение к нейроэндокринным клеткам нейроэктодермального происхождения. Однако в исследованиях последних лет приводятся данные, свидетельствующие о том, что карциноиды являются производными энтодермы. Микроскопически карциноиды состоят из мелких округлых или полигональных клеток с узким ободком мелкозернистой, иногда вакуолизированной эозинофильной цитоплазмы, круглым или овальным ядром с равномерно

распыленным хроматином. Митозы встречаются редко. Клетки расположены солидными островками в виде трубок и розеток, образуют трабекулярные вихреподобные или мозаичные структуры. Клетки карциноида могут продуцировать слизь, которая располагается как в их цитоплазме, так и в просвете «розеток». Строма скудная, с тонкостенными сосудами синусоидного типа (рис. 5).

Различают высокодифференцированный (типичный), умеренно дифференцированный (атипичный) и низкодифференцированный (анаплазированный и комбинированный) карциноиды [18]. Гистологическая картина умеренно дифференцированного карциноида характеризуется появлением полиморфизма клеток, большим объемом ядер, наличием митозов, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения. Для низкодифференцированного карциноида характерно наличие выраженной клеточной и структурной атипичности, очагов некроза, инфильтративного роста. Дифференциальный диагноз в случае так называемого овсяноклеточного рака часто бывает затруднителен (рис. 6).

Малигнизация карциноидной опухоли развивается в 5-10% случаев. Злокачественный карциноид обладает инфильтративным ростом и способностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию в отдаленные органы и ткани — печень, противоположное легкое, кости, головной мозг, кожу, почки, надпочечники, поджелудочную железу. От рака он отличается более медленным ростом и гораздо более поздним метастазированием. Радикальные операции дают хорошие отдаленные результаты, местные рецидивы бывают гораздо реже.

Аденомы других гистологических типов встречаются значительно реже карциноидов. Они также обладают способностью

к малигнизации. Мукоэпидермоидного типа аденомы гистологически характеризуются наличием железисто-кистозных образований, выстланных цилиндрическим эпителием, и скоплением светлых пузырьковых клеток. Кистозные полости содержат много слизи и гликогена. Строма хорошо развита, включает пучки коллагеновых волокон с фибробластами.

Для микроскопического строения цилиндрической аденомы характерным является расположение клеток в форме цилиндров, розеток или ветвящихся трубочек, напоминающих пчелиные соты. Клетки небольшие, ядра овоидной формы и содержат больше хроматина, чем карциноиды.

К редким эпителиальным периферическим опухолям легких относятся и так называемые «tumorlets» («опухольки») (рис. 7, 8). Их происхождение спорно. Они были описаны как ранняя карцинома альвеолярных протоков, однако в последнее время их чаще трактуют как своеобразную гиперплазию бронхиоло-альвеолярного эпителия, возникающую на фоне хронического воспалительного процесса в легком. В гистологической классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «tumorlets» отнесены к группе «опухолеподобных поражений». Чаще встречаются у женщин. Отличаются периферическим расположением, множественностью и обнаруживаются случайно после резекции легких по поводу других заболеваний или при КТ высокого разрешения с последующей, зачастую множественной, биопсией. Не рецидивируют после удаления. Микроскопически представляют собой скопления небольших, иногда гиперхромных, эпителиальных клеток в альвеолах. В цитоплазме клеток, как правило, содержатся секреторные гранулы.

Карциноидные опухоли (КО) редко учитываются при диагностике хронического кашля, а документация об этом явлении в литературе крайне скудна. Этот диагноз очень трудно поставить до биопсии легкого. КО — типичные представители карциноидных опухолевых клеток, редко метастазирующих и имеющих в целом хороший прогноз.

Предвестником возникновения КО, которые могут быть типичными или атипичными в зависимости от их низкой или средней степени, считается диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия клеток (DIPNECH) [19]. Тем не менее риск развития клинически манифестного заболевания из-за этих морфологических поражений, по-видимому, низок. DIPNECH не был связан с мелкими или крупноклеточными карциномами. DIPNECH ассоциируется с бронхоэктазией, фиброзом и облитерирующим бронхиолитом (рис. 9) [20].

DIPNECH представляет собой редкое заболевание легких, характеризующееся ВОЗ как распространение разрозненных одиночных легочных нейроэндокринных клеток (PNEC), опухолей и/или линейное разномножение этих клеток, ограниченных бронхиальным и бронхиолярным эпителием. Определение является гистологическим и не включает симптоматику. PNEC присутствуют во всем дыхательном тракте в легочном эпителии. Эти клетки содержат кальцитонин, хромогранин А, бомбезин и серотонин. Неуместное и чрезмерное производство этих секреторных продуктов может привести к сужению фиброзных поражений. Количество PNEC может увеличиваться при некоторых хронических заболеваниях легких. Однако DIPNECH рассматривается как первичная пролиферация нейроэндокринных клеток [21].

DIPNECH — относительно новое и очень редкое заболевание, описанное в 1992 г. Aguayo и соавт., которое обычно неправильно диагностируется. Распространенная клиническая картина — это в основном некурящая женщина в возрасте от 50 до 70 лет, с сухим кашлем и/или



Рис. 7. Множественные некальцинированные хорошо очерченные легочные узелки, рассеянные в легких, с наибольшим диаметром 5 мм

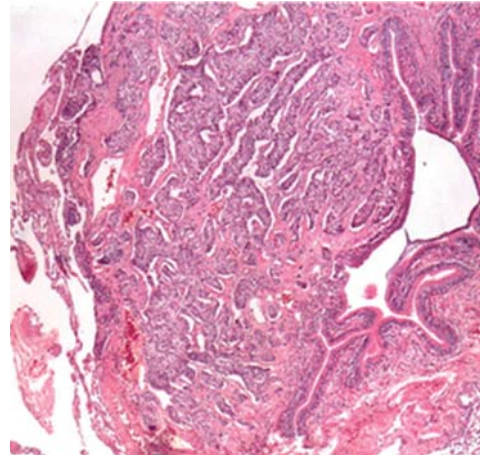


Рис. 8. Иммуногистохимически карциноидные опухоли имели хорошо положительную реакцию на CD 56, хромогранин, синаптофизин, TTF1 и CK7

одышкой, постепенно ухудшающейся на протяжении нескольких лет. Тем не менее пациенты могут оставаться бессимптомными и узнавать о своем заболевании только когда легочные узелки обнаруживаются при лучевом исследовании. Физикальное обследование, как правило, неспецифическое, а тесты на легочную функцию у этих пациентов различны: они могут быть нормальными, обструктивными, рестриктивными или сочетаться [22].

Одной из редких разновидностей опухолевого процесса доброкачественного характера мезодермального происхождения является фиброма легкого (ФЛ). Местом расположения опухоли выступают легочные ткани либо бронхиальное дерево. Разрастание опухолевого новообразования стартует на внешней части легких (так называемая периферическая локализация) и длится в течение нескольких лет. Вероятность возникновения указанного опухолевого образования не превышает 7,5%, при этом область поражения может быть представлена как левым, так и правым легким.

Чаще всего ФЛ локализуется в легочной паренхиме, в то время как внутрибронхиальное ее расположение встречается гораздо реже. Признаки ФЛ на рентгенограмме — правильная округлая форма, ровный контур (похожа на «монету»), размеры 1,5-3 см в поперечнике, структура обычно однородная,

Продолжение на стр. 8.

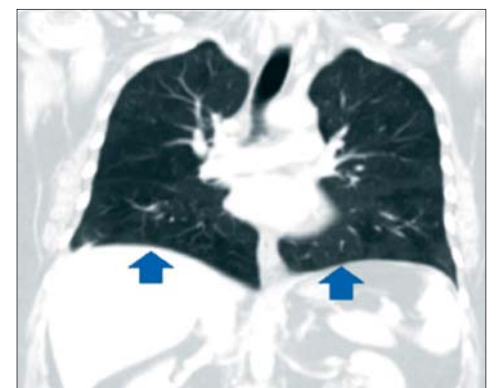


Рис. 9. Незначительные «матовые стекла» наддиафрагмальной локализации как проявление DIPNECH



Рис. 4. Бронхоскопически — аденома бронха

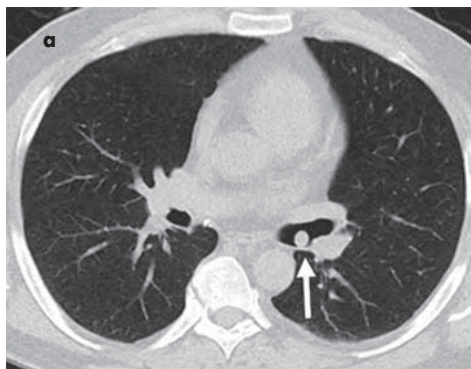


Рис. 5. Бронхиальный карциноид у 55-летнего мужчины

Осевые (а) и корональные (б) мультidetекторные КТ-изображения грудной клетки («окно легкого») показывают круглую массу (стрелка) в левом главном бронхе (в). Бронхоскопия также выявила овальное образование (стрелка). Гистопатологический анализ послеоперационного образца показал бронхиальный карциноид (г). Макропрепарат карциноидной опухоли легкого.



Рис. 6. Типы карциноидных опухолей легких

Справа: типичный, или низкодифференцированный, карциноид — клетки выглядят нормальными, их рост медленный. Слева: атипичный, или промежуточный, класс карциноидов — клетки выглядят абнормальными, а рост и распространение более интенсивное.

Э.М. Ходош, к. мед. н., доцент Харьковской медицинской академии последипломного образования, КНП «Городская клиническая больницы № 13» Харьковского городского совета, член Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS), **О.К. Яковенко**, к. мед. н., заведующий отделением пульмонологии КП «Волинская областная клиническая больница», эксперт по пульмонологии Управления охраны здоровья Волинской ОГА, председатель «Общества пульмонологов и фтизиатров Волинской области им. М. Марунчука», член ERS

Доброкачественные опухоли легких и бронхов: клинические, морфологические, эндоскопические и лучевые аспекты диагностики

Продолжение. Начало на стр. 5.

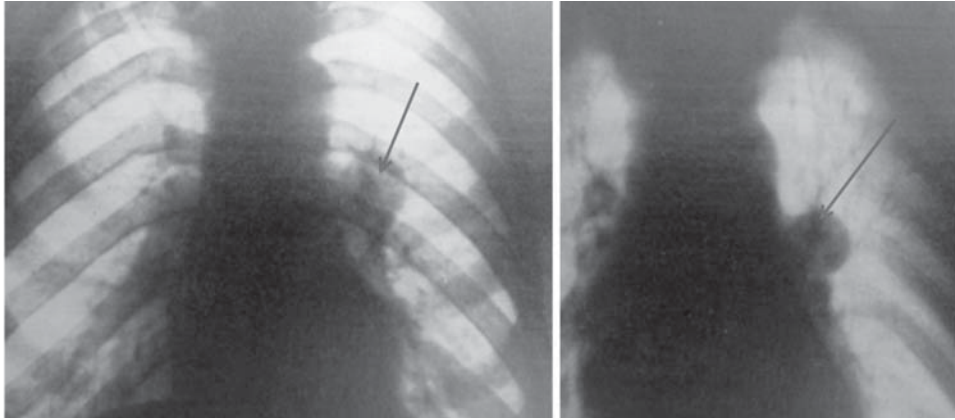


Рис. 10. На рентгенограмме (слева) грудной клетки и на линейной томограмме в левом корне выявлено объемное образование с ровным краем, четким контуром, однородной средней интенсивности. Взята биопсия, гистологически – фиброма

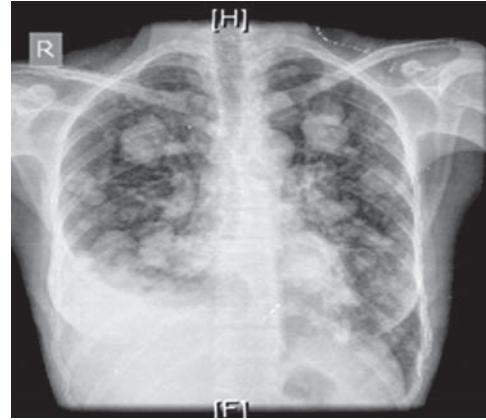


Рис. 11. Билатерально множественные узлы и плевральный выпот (справа)

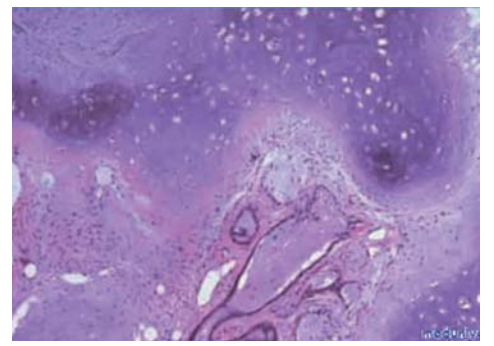


Рис. 18. Гамартома легкого. Содержит хрящевые включения и эпителий дыхательных путей

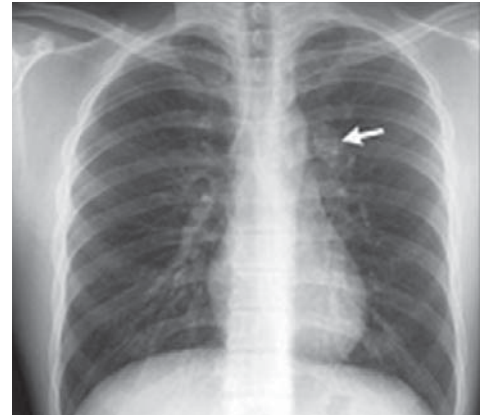


Рис. 19. Кальцинированное образование; вид «кукурузных зерен» при гамартоме

без обызвествлений (рис. 10). Также фибромы могут быть множественными, что активизирует поиск метастазов (рис. 11).

Фибромы легких встречаются среди других доброкачественных опухолей этой локализации в 1-7,5% случаев. Заболевание возникает преимущественно у мужчин, при этом одинаково часто может поражаться как правое, так и левое легкое. Обычно наблюдается периферическая локализация опухоли. Периферические фибромы иногда могут соединяться с легким при помощи узкой ножки. Обычно фибромы имеют небольшие размеры – 2-3 см в диаметре, но могут вырастать в гигантскую опухоль, занимающую почти половину грудной полости. Убедительных фактических данных о возможности малигнизации фибром легких в литературе не приводится [23].

Макроскопически фиброма представляет собой плотный опухолевый узел белесоватого цвета с ровной гладкой поверхностью. При центральной локализации ФЛ во время выполнения бронхоскопии эндобронхиальная поверхность опухоли имеет белесоватый или красноватый цвет вследствие гиперемии слизистой оболочки. На слизистой оболочке, покрывающей фиброму, иногда можно видеть изъязвления (рис. 12).

Опухоль имеет хорошо сформированную капсулу, четко отграничивающую ее от окружающих тканей. Консистенция опухоли плотнoэластическая. На разрезе ткань опухоли обычно сероватого цвета, отмечаются участки различной плотности, иногда встречаются очаги оссификации, кистозные полости.

Гистологически ФЛ состоит из переплетающихся пучков коллагеновых волокон, между которыми залегают соединительнотканые клетки – фиброциты и фибробласты. В зависимости от соотношения клеточных элементов и волокон различают плотные и мягкие фибромы. Иногда фибромы, наряду с соединительноткаными элементами, имеют в своем составе и другие виды тканей – жировую, эпителиальную, костную, хрящевую,



Рис. 12. Фиброма легкого: макропрепарат



Рис. 13. Гамартома легкого, удаленная вместе с участком легочной ткани. Отделяется гамартома от окружающей легочной паренхимы – легко



Рис. 14. Гамартома верхней доли (53) правого легкого больших размеров. Опухолевые клетки различные по форме и величине

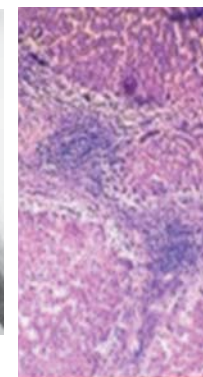


Рис. 15. Гамартома бронха

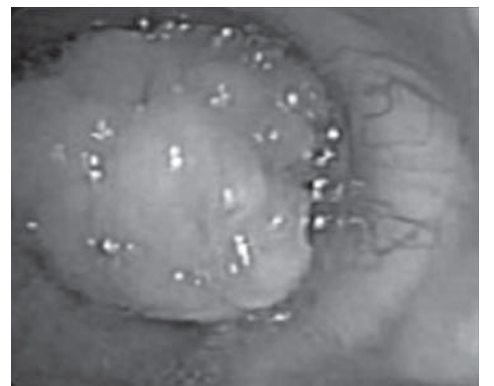


Рис. 20. Эндобронхиально гамартома в верхнедолевом бронхе слева

кровеносные и лимфатические сосуды. Отсюда и название опухолей при наличии в них жировой, эпителиальной или мышечной ткани – фибролипوما, фиброаденома, фибромиома. Фибромы с большим количеством сосудов часто описывают как ангиофибром, фиброэндотелиому [24].

Среди различных видов ДОЛ наиболее распространенными являются **гамартомы** – на их долю приходится около 55% всех ДОЛ и 8% опухолей легких. Термин «гамартома» первым употребил немецкий патологоанатом Евгений Альбрехт (Eugen Albrecht) в 1904 году. А в 1922 г. Feller впервые применил этот термин для обозначения опухолей легких, так как считал, что все описанные к тому времени доброкачественные новообразования легких могут быть отнесены к гамартомам. Но в 1934 г. W. Goldsworthy использовал термин «гамартома», описывая ДОЛ, состоящих преимущественно из сочетания жировой и хрящевой ткани [25].

Гамартома легкого (хондроаденома, хондрома, гамартрохондрома, липохондроаденома) – доброкачественная опухоль легких врожденного (эмбрионного) происхождения, включающая в себя элементы зародышевой ткани, то есть наряду с легочной тканью содержит хрящевые, фиброзные, жировые, сосудистые и гладко-мышечные структуры. Состоит гамартома легкого из тех же компонентов, что и само легкое, но отличается неправильным расположением и степенью дифференцировки (рис. 13-15).

Около 80% гамартом легких находятся в периферической или наружной части соединительной ткани легких (передних сегментах). Остальные располагаются внутри бронхов. На этапе глубокого прорастания трудно отличимы от раковых узлов. Состоят гамартомы из «нормальных» тканей, таких как хрящ, соединительная ткань, жир и мышцы, но в аномальном

количестве. Размер гамартомы, как правило, <4 см в диаметре, поэтому при распространении в пределах ограниченной области вряд ли будет давить на близлежащие ткани. Обычно на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) появляются тени в виде монетоподобного круглого роста. В 15% случаев по виду может напоминать комочек пушистой шерсти или попкорн.

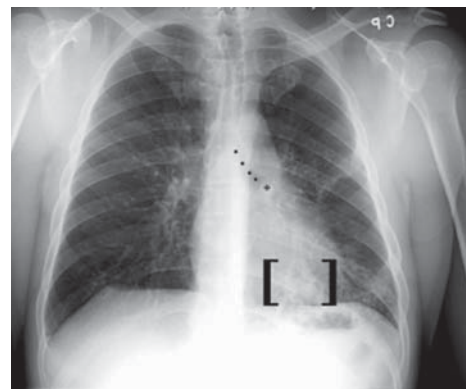


Рис. 16. Внутриbronхиальная гамартома нижнедолевого бронха с гиповентиляцией нижней доли

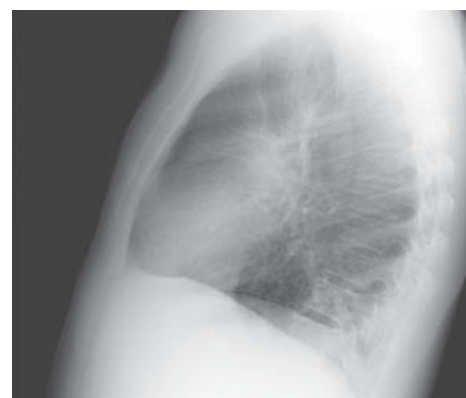


Рис. 17. Внутриbronхиальная гамартома левого нижнедолевого бронха с гиповентиляцией нижней доли (левая боковая проекция)

Встречаются чаще у мужчин, чем у женщин, и в возрасте 50-70 лет [26].

Гамартомы – наиболее частые (60-65%) периферические доброкачественные новообразования с локализацией в передних сегментах; растут гамартомы медленно, и случаи их быстрого роста представляют собой предмет казуистики ввиду своей редкости. Располагаются гамартомы либо внутрилегочно (в толще легочной ткани), либо субплеврально, поверхностно. Обычно имеют округлую форму с гладкой поверхностью, четко отграничены от окружающих тканей и не имеют капсулы [27]. Гамартомы отличаются бессимптомным течением, имеют ровные или зазубренные, четко очерченные границы, дольчатое строение, без реакции со стороны окружающей ткани; крайне редко перерождаются в злокачественное новообразование – гамартобластому. Обычно гамартома располагается на периферии (в 90% случаев, но очень редко – эндобронхиально) (рис. 16, 17). Приблизительно в 15% случаев содержит очаги обызвествления, напоминающие по форме воздушную кукурузу [28, 29].

По данным КТ изменения такие же, как и при рентгенографии. Высокая чувствительность КТ позволяет выявить обызвествление содержащихся в гамартоме хрящей и жира.

Ткань бронха при гамартоме изменена за счет структурных опухолевых изменений. Опухолевые клетки округлой, овальной или неоднородной формы; клетки неодинаковой величины, скучены или неравномерно рассеяны по основному веществу; сами клетки также разных размеров. Ядра разной формы и расположены ближе к периферии. Процесс распространен. На обзорной рентгенограмме и эндоскопически – вид «кукурузных зерен» (рис. 18-20).

Продолжение в следующем номере.

Кларитроміцин-МБ — потужність швидкої дії

Макроліди — один з основних класів антимікробних препаратів, які використовуються сьогодні в клінічній практиці. Найбільш добре вивченим і застосовуваним із 1991 року є кларитроміцин — напівсинтетичний макролід, синтезований в результаті заміщення гідроксильної групи еритроміцину в положенні C₆ на метоксигрупу, що дало можливість отримати унікальні властивості, характерні тільки для кларитроміцину, значно розширити спектр його дії та знизити кількість побічних ефектів, властивих еритроміцину.

Кларитроміцин має широкий спектр дії та проявляє високу антибактеріальну активність до грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також внутрішньоклітинних збудників, що дає можливість застосовувати його в лікуванні захворювань дихальної системи, ЛОР органів, шкіри і м'яких тканин в якості емпіричної терапії вже з перших днів захворювання.

Внутрішньовенна форма випуску кларитроміцину допомагає обійти складну систему шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при розчиненні та всмоктуванні, забезпечити короткий період напіввиведення і призначити ступеневе лікування в разі важкого перебігу інфекційного процесу. Єдиний внутрішньовенний кларитроміцин на ринку України — це Кларитроміцин-МБ (маркетинг компанії «Деспіна Фарма Лтд», Велика Британія).

Механізм і спектр дії кларитроміцину

Кларитроміцин блокує синтез білка на рівні рибосомальної РНК прокариот з 50S структурою, пригнічуючи транспортну РНК і реалізуючи в переважній більшості випадків бактеріостатичну дію, яка перешкоджає розвитку інфекційно-токсичного шоку під час лікування. Бактерицидна дія кларитроміцину також зазначається, але залежить від дози препарату.

Кларитроміцин-МБ активний відносно кокової групи бактерій, лістерій,

дифтерійної палички, гонококів і менингококів, спірохет і бруцел. Завдяки збалансованому розподілу внутрішньо- (64%) і позаклітинної (36%) концентрації діє в тому числі й на внутрішньоклітинні мікроорганізми (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Helicobacter pylori*). Унаслідок зміни хімічної структури кларитроміцин вигідно відрізняється від інших макролідів більш високою активністю проти *Haemophilus influenzae* за рахунок утворення метаболіту 14-гідрокси-кларитроміцину з антибактеріальною активністю. Покращена кислотостійкість препарату Кларитроміцин-МБ забезпечує найбільш високу активність проти *Helicobacter pylori*, а також *Staphylococcus aureus* і *Moraxella catarrhalis* серед всіх макролідів. Ефективний проти атипичних мікобактерій — збудників інфекцій опортуністів при синдромі імунодефіциту.

Особливості й переваги внутрішньовенного препарату Кларитроміцин-МБ®

Біодоступність пероральних форм антимікробних препаратів залежна від стану ШКТ і прийому їжі. Втрати лікарського засобу при всмоктуванні й дегенерації під впливом шлункового соку потребують застосування більш високих доз. Крім цього, пригнічується індигенна мікрофлора кишечника, і виникає необхідність у подальшій її корекції. Інфузійна

форма Кларитроміцину-МБ позбавлена цих недоліків, вона показана пацієнтам із анатомічними особливостями, які скорочують час пасажу їжі через ШКТ (ілео-, колостома).

Одна з найважливіших властивостей кларитроміцину — руйнування матриксу біоплівки мікроорганізмів, що дає можливість досягти високої ефективності антибактеріальної терапії, запобігти хронізації інфекції і посприяти ерадикації бактерій. Крім високої ефективності Кларитроміцин-МБ відрізняє мінімальний ризик розвитку резистентності, що пояснюється коротким періодом напіввиведення — усього 3,8 год і 7,3 год для його метаболіта. Причому збільшення дозування препарату вдвічі лише незначно підвищує T_{1/2}. А після закінчення курсу лікування протягом декількох годин концентрація падає нижче мінімального активного порога.

Бета-лактамази мікроорганізмів не впливають на ефективність кларитроміцину, а висока антибактеріальна активність зумовлена швидким досягненням значних концентрацій в крові (значущо перевищують MIC₉₀ для загальних патогенів) після внутрішньовенного введення препарату Кларитроміцин-МБ завдяки хорошій розчинності у воді й ліпідах. Це зумовлює його здатність накопичуватися в різних органах, тканинах і біологічних рідинах, переважно в легенях і бронхіальному секреті, піднебінних мигдаликах, передміхуровій залозі, у міжклітинній рідині та внутрішньоклітинно, а також усередині матрикса біоплівки різних мікроорганізмів, де концентрація препарату в десятки разів перевищує таку в плазмі крові. Ці особливості, поряд із високою кислотостійкістю і активністю щодо *Helicobacter pylori*, дають підстави вважати Кларитроміцин-МБ препаратом першої лінії терапії виразки шлунка, асоційованої з *Helicobacter pylori*; гнійних ускладнень інфекційного процесу; важкого перебігу легеневої інфекції; пневмонії, асоційованої з штучною вентиляцією легень; сепсису.

Також зазначена активність кларитроміцину щодо атипичних патогенів, тому він схвалений для лікування пневмонії, викликаной *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Виявлена, крім того, постантибіотична дія кларитроміцину на різні патогени, які викликають інфекції дихальних шляхів, зокрема *Streptococcus pneumoniae* (чутлив і резистентні до пеніциліну), *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* і *Haemophilus influenzae*, що ще раз доводить доцільність застосування препарату Кларитроміцину-МБ при тяжких легневих інфекціях.

Однак висока ефективність препарату Кларитроміцин-МБ® зумовлена не тільки антимікробною, а ще й протизапальною та імуномодуючою дією; він сприяє пригніченню синтезу і секреції прозапальних цитокінів (IL-8, IL-6, IL-2, TNF-α та ін.), а також еозинофільного запалення; підвищенню продукції глюкокортикоїдів і фагоцитарної активності нейтрофілів; підвищенню макрофагів, що сприяє транспортуванню та накопиченню кларитроміцину у вогнищі запалення. Протизапальні властивості кларитроміцину були продемонстровані в декількох клінічних дослідженнях, які показали, що прийом препарату призводив до зниження

вираженості клінічних симптомів хронічного синуситу: було виявлено значуще зниження рівнів різних маркерів запалення слизової синусів у пацієнтів із клінічно стабільним хронічним синуситом.

Ще однією перевагою призначення Кларитроміцину-МБ у пацієнтів із легневими інфекціями є його бронходилатаційна дія, яка реалізується за рахунок зниження бронхіальної гіперреактивності (зменшення вивільнення ендотеліну-1, пригнічення холінергічної реакції гладких м'язів бронхів), поліпшення мукоциліарного кліренсу й зниження секреції слизу келихоподібними клітинами. Це дуже важлива властивість препарату для пацієнтів із наявністю бронхіальної обструкції внаслідок гіперпродукції слизу і порушення транспорту мокротиння. Потреба в призначенні відхаркувальних засобів у хворих із загостренням ХОЗЛ, які отримували кларитроміцин, виявилася майже вдвічі меншою, ніж у пацієнтів, які приймали інші антибіотики (37 і 63% відповідно) (McLeod C. et al., 2000).

Наявність інфузійної форми кларитроміцину допомагає швидше досягти контролю над захворюванням і скоротити терміни лікування в рамках ступінчастої антибактеріальної терапії завдяки тому, що пікова концентрація в плазмі крові (C_{max}) кларитроміцину при внутрішньовенному введенні майже в 4 рази вища за таку при пероральному застосуванні: C_{max} для інфузії — 2,75 мкг/мл, для таблеток — 0,74 мкг/мл. Це дає можливість скоротити терміни госпіталізації, знизити ризик приєднання внутрішньолікарняної інфекції та підвищити прихильність до лікування.

Висновок

- Кларитроміцин — сучасний добре вивчений високоефективний макролід для лікування захворювань дихальної системи, ЛОР органів, шкіри і м'яких тканин.
- Кларитроміцин-МБ — єдиний на ринку України внутрішньовенний кларитроміцин, макролід широкого спектра дії з бактеріостатичною, дозозалежною бактерицидною дією проти грампозитивних і грамнегативних, атипичних і внутрішньоклітинних мікроорганізмів.
- Завдяки складній хімічній структурі кларитроміцин характеризується високою безпекою і може бути використаний в педіатричній практиці.
- Кларитроміцин утворює активний метаболіт — 14-гідрокси-кларитроміцин, який має антибактеріальну активність проти *Haemophilus influenzae*.
- Висока ефективність і низький ризик розвитку резистентності до кларитроміцину зумовлені швидким досягненням максимальної концентрації та коротким періодом напіввиведення.
- Крім антибактеріальної дії кларитроміцин надає протизапальний та імуномодуючий ефект, знижує продукцію мокротиння.
- C_{max} внутрішньовенного препарату Кларитроміцин-МБ майже в 4 рази перевищує таку таблетованої форми, що дає підстави починати терапію з інфузій.
- Кларитроміцин має високу активність проти *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus* і *Moraxella catarrhalis*, якщо порівняти з іншими макролідами, а також має здатність накопичуватися в різних органах і тканинах, матриксі біоплівок.
- Кларитроміцин здатен руйнувати біоплівки, запобігаючи рецидивам захворювання і хронізації процесу.

Підготувала Ірина Чумак

ПОТУЖНІСТЬ ШВИДКОЇ ДІЇ

КЛАРИТРОМІЦИН-МБ

НАПІВСИНТЕТИЧНИЙ АНТИБІОТИК ГРУПИ МАКРОЛІДІВ

- ◆ Широкий спектр (ГР (-), ГР (+) внутрішньоклітинні мікроорганізми)
- ◆ Бактеріостатична і дозозалежна бактерицидна дії
- ◆ Мінімізує ризик розвитку антибіотикорезистентності (короткий T_{1/2} порівняно з іншими антибіотиками)
- ◆ Пригнічує ріст матриксу біоплівки патогенних мікроорганізмів, тим самим зупиняє хронізацію інфекції
- ◆ На відміну від таблетованої форми Кларитроміцин-МБ не містить у своєму складі тартазину або інших азобарвників, лактози або глютену та Е (104, 171)
- ◆ Володіє протизапальними та мукорегулюючими властивостями

Маркетинг в Україні здійснює компанія «ДЕСПІНА ФАРМА ЛТД», Велика Британія.
Представництво «ДЕСПІНА ФАРМА ЛТД»:
03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, буд. 19-А, оф. 3.
e-mail: info@despina.com.ua; www.despina.com.ua

Місце неседативних антигістамінних препаратів у лікуванні алергічного риніту відповідно до оновлених міжнародних рекомендацій

Алергічний риніт (АР) – найпоширеніша форма неінфекційного риніту, що вражає від 10 до 30% дорослої і 40% дитячої популяції в усьому світі. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на АР хворіє 400 млн людей, і кількість хворих зростає з кожним роком. Дослідження щодо поширеності респіраторних захворювань у популяції виявило, що поширеність АР в Європі становить від 4 до 32% [1].

АР – захворювання, яке хоч і не загрожує життю, але здатне дуже негативно впливати на якість життя і повсякденну активність пацієнтів. Такі симптоми АР, як втома та сонливість, зумовлені як станом хворого, так і ліками, можуть призвести до погіршення щоденної активності, та негативно позначитися на працездатності та навчанні. Це напругу впливає на кількість пропущених навчальних та робочих днів і підвищує ризик дорожньо-транспортних пригод.

Крім того, АР часто супроводжується низкою коморбідних станів, зокрема отитом, дисфункцією евстахієвої труби, синуситом, поліпами носа, алергічним кон'юнктивітом, атопічним дерматитом (АД) та бронхіальною астмою (БА). Неконтрольований АР може посилювати запалення, пов'язане з БА або АД, провокуючи їх загострення, що впливає на тяжкість захворювання і навіть підвищує рівень смертності [2-6].

Патогенез

В основі патогенезу АР лежить запалення слизової оболонки носа, а в деяких осіб ще й слизової очей, евстахієвих труб, середнього вуха, синусів та глотки. Алергічне запалення, яке має місце при АР, спричинене, з одного боку, складною взаємодією прозапальних медіаторів, а з іншого – є генетично зумовленим IgE-опосередкованою реакцією на зовнішній білок, тобто алерген [7].

У схильних до розвитку алергічного запалення пацієнтів при потраплянні в організм антигенів виробляються специфічні IgE, які накопичуються на поверхні базофілів слизової оболонки носа. При вдиханні антигена він зв'язується з IgE на тучних клітинах, що призводить до негайного (рання фаза алергічного запалення) та відстроченого (пізня фаза алергічного запалення) вивільнення низки медіаторів [7-9].

Першими медіаторами ранньої фази алергічного запалення є гістамін, триптаза, хімаза, кініні та гепарин [8, 9]. Тучні клітини швидко синтезують й інші медіатори, у тому числі лейкотрієни та простагландин D2 [10-12]. Унаслідок комплексного впливу цих речовин: збільшується проникність судинної стінки та активується виділення слизу, що призводить до ринореї; розширюються судини, що зумовлює утруднення носового дихання та відчуття закладеності носа і вух; подразнюються чутливі нервові волокна, що провокує чхання та свербіж.

Протягом наступних 4-8 год, завдяки складному каскаду міжклітинних взаємодій, у вогнище запалення потрапляють інші запальні клітини, зокрема нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити та макрофаги [13]. Вони підтримують подальше запалення під час пізньої фази алергічної реакції, симптоми якої подібні до ранньої, але з превалюванням гіперсекреції та скупчення слизу над чханням та свербіжем [13]. Пізня фаза може зберігатися

години та навіть днями, викликаючи втому, сонливість та інші системні симптоми, що призводять до погіршення якості життя.

Сучасний підхід до лікування АР: перегляд ARIA (2019)

Саме патогенетичне лікування допомагає швидко зменшити симптоми й покращити якість життя; це підвищує прихильність пацієнта до лікування, зокрема і до алерген-специфічної імунотерапії.

На сьогоднішній основний гайдлайн із лікування АР є рекомендації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт і його вплив на астму), які базуються на результатах контрольованих клінічних досліджень (ККД). У 2019 р. положення ARIA-2016 були переглянуті робочою групою з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Результатом цього перегляду стало створення нового, більш індивідуалізованого ступінчатого підходу до фармакотерапії АР. Вагомою перевагою згаданого документу є те, що він базується не лише на результатах клінічних досліджень, але й на даних, отриманих в умовах реальної клінічної практики. Такий підхід дає можливість передбачити результати лікування різних пацієнтів, у тому числі з коморбідною патологією та недостатнім комплаєнсом.

Аби пацієнтам було легше контролювати симптоми АР, експерти ARIA створили принципово новий інструмент – інформаційно-комунікаційну технологічну систему MASK. Цей пацієнтоорієнтований додаток є у вільному доступі в Google Play та Apple Store, він допоможе пацієнту прийняти самостійне рішення на основі плану лікування, розробленого лікарем. Програма містить повний перелік препаратів, дозволених для використання в кожній країні, а також візуальну аналогову шкалу (ВАШ) для оцінки контролю симптомів АР і продуктивності праці. MASK уже доступний у 23 країнах і дійсно забезпечує комплексний персоналізований медичний догляд [14].

Алгоритм ведення пацієнтів з АР, які отримують і які не отримують лікування, представлений на рисунку 1.

Отже, відповідно до ARIA 2019, пероральні антигістамінні препарати (АГП) використовуються і як монотерапія, і у складі комплексного лікування АР [14]. Оскільки на АР найчастіше хворіють молоді активні люди, перевагу необхідно надавати H₁-АГП II покоління, бо вони майже не викликають побічних ефектів та практично не мають седативної дії. Один із представників цього класу препаратів – левоцетиризин.

Безпека та ефективність левоцетиризину

Безпека та ефективність застосування левоцетиризину в пацієнтів з АР доведені в ході численних ККД.

Так, у масштабному 6-місячному подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні XPERT 551 пацієнт із цілорічним АР (ЦАР) отримували левоцетиризин у дозі 5 мг/день або плацебо (Claus Bachert et al., 2004). Дослідники проаналізували індивідуальні симптоми, якість життя, супутні захворювання, фармакоекономічні показники й безпеку. Результати XPERT продемонстрували, що вже через тиждень після початку застосування левоцетиризину значно зменшилася вираженість назальних та очних симптомів у пацієнтів порівняно з плацебо, і таке покращання зберігалось протягом усього періоду дослідження, а саме 6 міс (рис. 2).

Варто звернути увагу на те, що спостерігалось значне поліпшення закладеності носа, якщо порівняти з плацебо, після 1-го міс лікування, і це поліпшення було довготривалим (p<0,05 з 2-го по 6-й міс), автори дослідження пояснюють цей феномен здатністю левоцетиризину тривало впливати на алергічне запалення. Крім того, при ринокон'юнктивіті левоцетиризин добре переносився і покращував показники якості життя, оцінені за допомогою опитувальника якості життя SF-36 (The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey) [16].

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю дорослих із сезонним АР (САР), сенситизованих щонайменше до 1 пилкового алергену, оцінювалися безпека та ефективність левоцетиризину 5 мг проти плацебо (Segall N. et al., 2010). Лікування тривало 2 тижні. Первинною кінцевою точкою була 24-годинна загальна оцінка 5 симптомів (сума симптомів ринореї, чхання, закладеності носа, назального та очного свербіжу) протягом усього періоду лікування. Вторинні кінцеві точки оцінювалися за опитувальником якості життя при ринокон'юнктивіті (ОЯЖРК), опитувальником

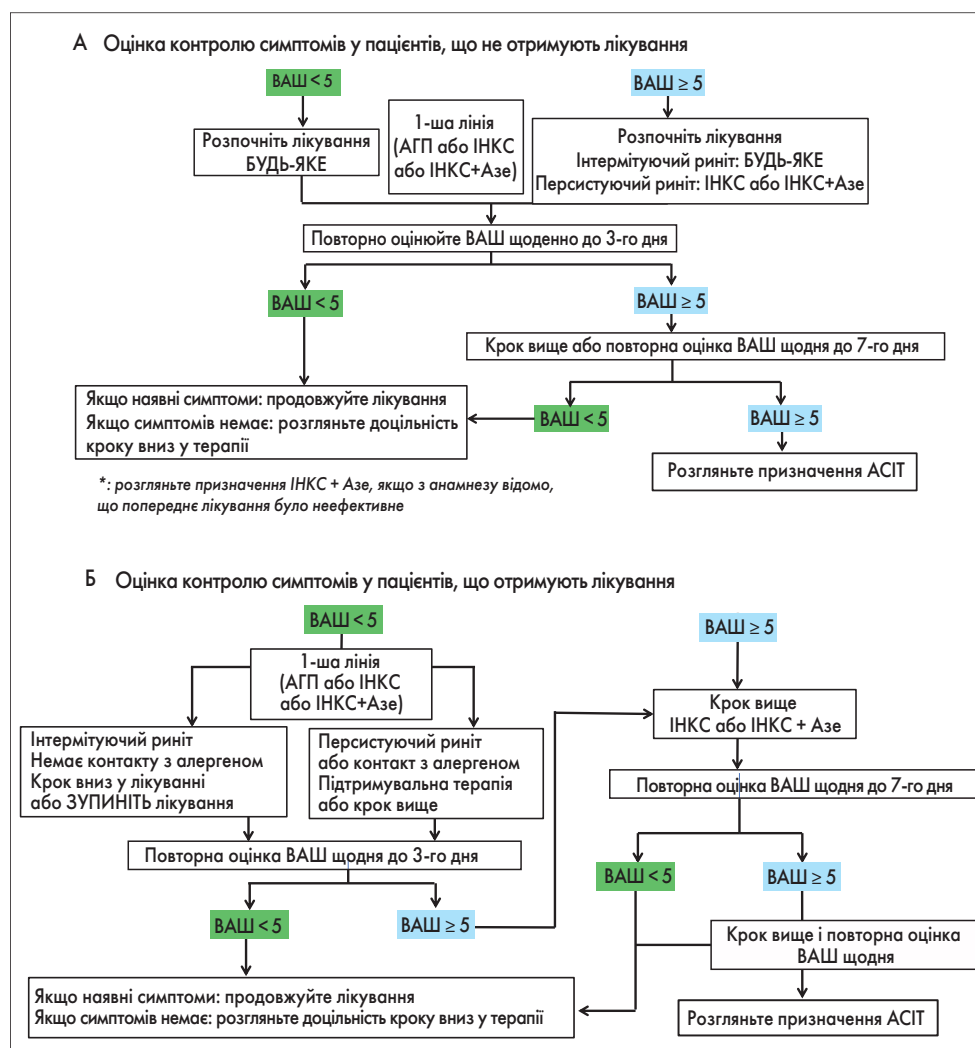


Рис. 1. Оновлені алгоритми ведення пацієнтів з АР залежно від індексу ВАШ (підлітки та дорослі), ARIA 2019

Примітки: ІНКС – інтраназальний кортикостероїд; АГП – антигістамінні препарати; Азе – азеластин.

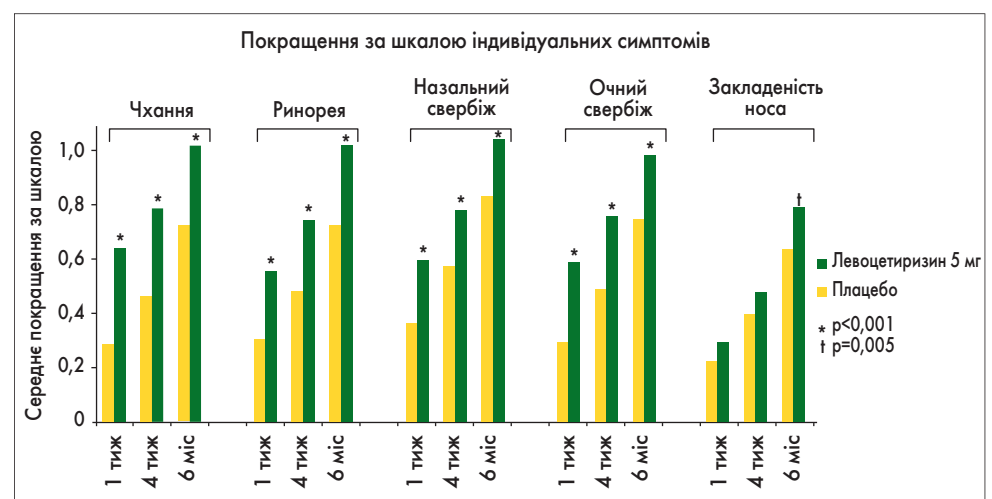


Рис. 2. Динаміка симптомів ЦАР на тлі лікування левоцетиризином

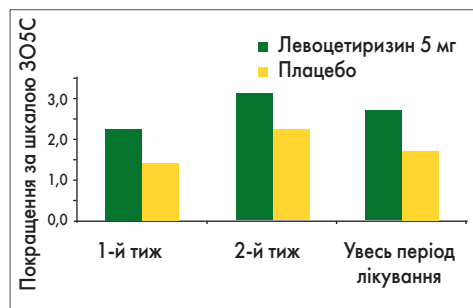


Рис. 3. Поліпшення середньої загальної оцінки 5 симптомів протягом 1-го, 2-го тиж та всього періоду лікування

алергоспецифічного порушення продуктивності та активності (АППА) і шкалою денної сонливості Епворта (ШСЕ) на 1-му, 2-му тиж і в кінці лікування. Левоецетиризин сприяв значному поліпшенню, якщо порівняти з вихідним рівнем і плацебо, за результатами оцінки відповідно до загальної оцінки 5 симптомів ($p < 0,01$), що відображено на рисунку 3, за загальним балом ОЯЖРК ($p < 0,01$) загальною і робочою шкалами АППА ($p < 0,5$) і ШСЕ ($p < 0,01$) [17].

Лікування левоецетиризином призвело до середнього поліпшення 305С за всі оцінені моменти часу ($p < 0,001$).

Ефективність левоецетиризину в педіатричній популяції вивчалася в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 177 дітей віком 6-12 років: 66% хлопчиків, 34% дівчаток (de Blic J. et al., 2005). Критерієм включення також була тривалість помірного або важкого САР ≥ 1 рік. Учасники випадковим чином були розподілені на 2 групи, одна з яких отримувала левоецетиризин у дозі 5 мг/добу протягом 6 тиж, а інша – плацебо. Поліпшення назальної обструкції, за остаточною оцінкою суб'єктивних дослідження або їхніх опікунів, спостерігалось в групі левоецетиризину протягом усього лікування, але максимальну різницю з плацебо було зазначено тільки на 3-му тиж лікування (відмінність у порівнянні з плацебо: 0,31; $p < 0,05$). Цей ефект був статистично значущим протягом 5 тиж [18].

У ще одному дослідженні порівнювалася ефективність левоецетиризину (5 мг)

і монтелукасту (10 мг) в зниженні симптомів САР у сенситивізованих до амброзії дорослих (Day J.H. et al., 2008). У цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому паралельному груповому дослідженні взяли участь 418 дорослих пацієнтів. Левоецетиризин, монтелукаст і плацебо вводили 1 раз на день (11:00) протягом 2 послідовних днів. Оцінку проводили трічі: період I – 0-5 год після першої дози; період II – 22,5-24 год після першої дози; період III – через 0-4,5 год після другої дози. Первинною кінцевою точкою була оцінка основних симптомів (ООС) (6 симптомів) протягом періоду I. Обидва активних препарати достовірно покращували ООС, якщо порівняти з плацебо, в усіх періодах (рис. 4).

Скоригована середня різниця балів ООС між левоецетиризином і монтелукастом становила: -0,93 ($p = 0,100$) у періоді I; -3,11 ($p < 0,001$) у періоді II; -2,42 ($p < 0,001$) у періоді III і 1,88 ($p < 0,001$) протягом усього періоду лікування. Загальна задоволеність лікуванням була вищою в групі левоецетиризину проти монтелукасту і плацебо. Левоецетиризин у дозі 5 мг був ефективнішим за монтелукаст 10 мг у суб'єктивних із САР [19].

Нове дослідження клінічної ефективності та безпеки левоецетиризину проводилося на кафедрі внутрішніх хвороб та сімейної медицини додаткової післядипломної освіти ФДБОУ ВО ОмДМУ МОЗ Росії (Надей Е.В., Нечаева Г.И., 2019). У випробування було включено 280 пацієнтів у віці від 18 до 32 років з АР середньої тяжкості за наявності полісенситивізації. В якості супутньої патології виступав контактний алергічний дерматит (23,2%), алергічний кон'юнктивіт (22,5%), алергія на ліки (17,1%), АД (15,6%), кропив'янка (14,6%), опісторхоз (6,4%). Найбільш виражені симптоми спостерігалися в пацієнтів з АР і АД. АР діагностували відповідно до критеріїв ARIA 2008.

Симптоми АР у пацієнтів характеризувалися наявністю ринореї, чхання, закладеності носа, провокувалися контактом зі старими книгами, прибиранням приміщення, зміною постільної білизни, використанням постільних речей із пір'я та ін.

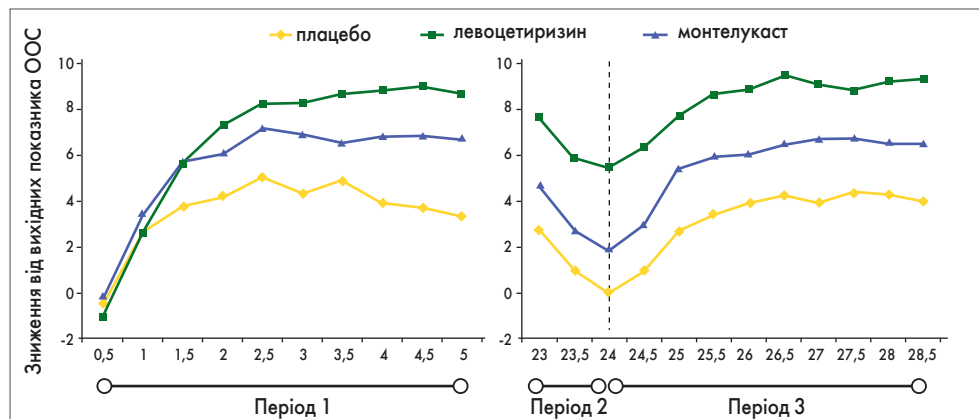


Рис. 4. Середні зміни від вихідних за показником ООС за всі часові періоди

Нападоподібне чхання і ринорея частіше турбували в ранкові години, закладеність носа – протягом усього дня, незалежно від часу доби й пори року. Сезонні загострення з кінця квітня до кінця вересня були пов'язані з періодами пилювання рослин. Наявність постійної закладеності носа вимагала використання назальних деконгестантів від 5 до 10 р./добу. Терапія АР зводилася до епізодичного використання блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів I або II покоління. Приблизно третина пацієнтів епізодично короткими курсами використовували назальні глюкокортикостероїди в якості монотерапії без вираженого терапевтичного ефекту.

Показники риноцитогам варіювали залежно від періоду і тяжкості клінічного перебігу АР. У період загострення значуще розширювався клітинний спектр: клітини плоского епітелію, еозинофіли, нейтрофіли з різним ступенем деструктивного ушкодження.

У період клінічної ремісії АР в назальному секреті зменшувалися кількісні показники клітинного складу і ступеня деструкції, однак зберігалось переважання кількості еозинофілів над сегментоядерними нейтрофілами, що свідчило про персистуюче алергічне запалення.

Інтенсивність симптомів риніту (чхання, ринорея, закладеність носа) оцінювали за шкалою від 0 до 3 балів, де 0 балів – відсутність симптомів, 1 бал – легкі симптоми, 2 бали – симптоми середньої тяжкості, 3 бали – тяжкі симптоми.

Специфічна алергодіагностика виявила у хворих на АР полісенситивізацію. Побутова сенситивізація виявлялася в основному до алергенів домашнього пилу (100%) і кліща домашнього пилу (75,8%). Причому чутливість до побутових алергенів (домашній пил, кліщ домашнього пилу, пір'я подушок), за даними шкірного тестування хворих на персистуючий АР, виявляється у вигляді як моносенситивізації, так і комбінації з іншими алергенами цієї групи. Пилкова сенситивізація, за даними шкірного тестування, була представлена чутливістю до алергенів пилку дерев (пилко берези – 95,5%, вільхи – 77,3), злакових (пилко стоголоса прямого – 76,5%, гряті збірної – 79,5%, коштиці – 77,3%) і бур'янів (пилко полину – 97,7%, лободи – 90,9%). При вивченні спектра пилкової сенситивізації в 99,9% обстежених пацієнтів виявлена підвищена чутливість до ≥ 3 -10 алергенів.

В якості початкової терапії АР використовували левоецетиризин, чия ефективність оцінювали в трьох дослідницьких точках: 1 – через місяць, 2 – через 2 міс, 3 – через 3 міс від початку лікування. Клінічна ефективність левоецетиризину в пацієнтів із ЦАР середньої тяжкості в поєднанні з АД проявилася значущим зниженням вираженості симптомів закладеності носа до кінця 1-го міс терапії, яка покращувалася

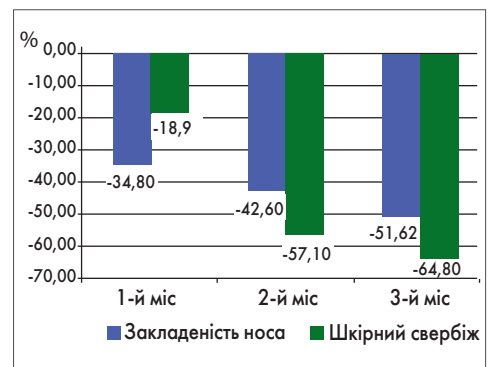


Рис. 5. Динаміка зменшення закладеності носа та шкірного свербіж у хворих на персистуючий АР та супутній АД

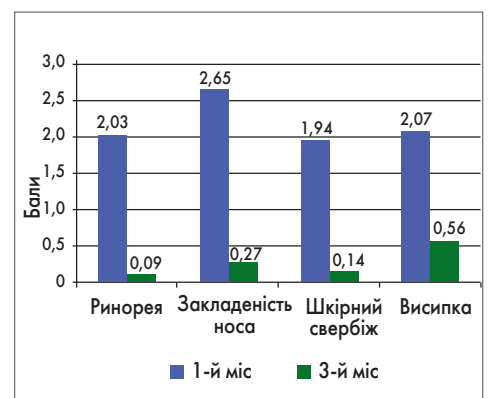


Рис. 6. Ступінь вираженості симптомів АР та АД на тлі лікування левоецетиризином

до закінчення 3-го місяця. Крім того, у 50% пацієнтів з АД свербіж зник уже через 2 міс від початку лікування (рис. 5).

Спостереження за пацієнтами в період активного пилювання рослин показало високу ефективність левоецетиризину у хворих на САР у комбінації з АД та полісенситивізацією до пилкових алергенів (рис. 6) [20].

Таким чином, АГП і досі зберігають свої позиції в лікуванні АР. Препаратами вибору є неседативні АГП II покоління, зокрема левоецетиризин, ефективність та безпека якого в лікуванні як АР, так і супутньої алергологічної патології доведені не лише результатами ККД, але й досвідом реальної клінічної практики, що знайшло своє відображення в оновлених рекомендаціях ARIA 2019.

На фармацевтичному ринку України присутній європейський препарат левоецетиризину – Алерзин від компанії EGIS Pharmaceuticals PLC (Угорщина). Алерзин випускається у формі таблеток та крапель, що дає можливість використовувати його як у дорослих, так і у дітей. Застосування препарату 1 раз на добу забезпечує зручність прийому та високий комплаєнс, а можливість використовувати Алерзин протягом 12 місяців без перерви свідчить про високий профіль безпеки.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Алерзин

левоцетиризин

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

Дорослі та діти старші 6 років:

5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу

20 крапель (5 мг) або 1 таблетка 1 раз на добу

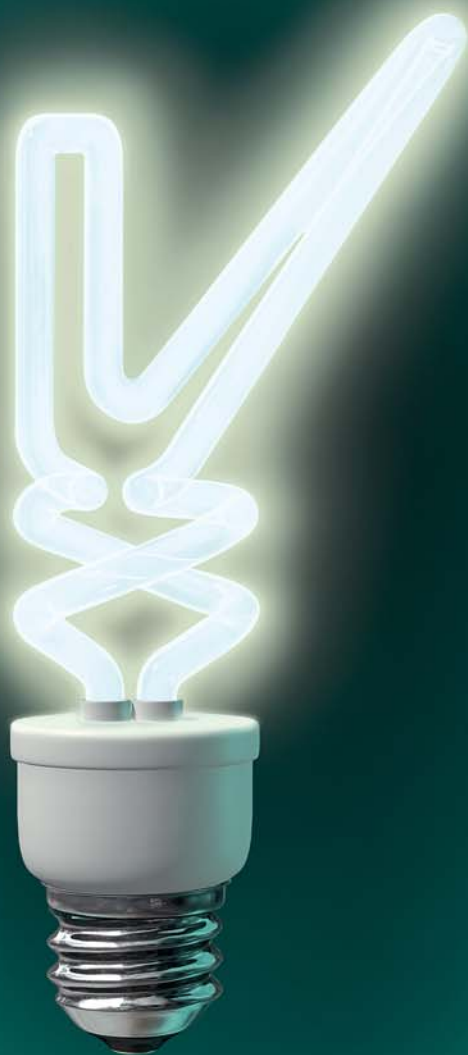
*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоецетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування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



Для стартової антибактеріальної терапії¹

1 РАЗ НА ДОБУ²

ІНВАНЗ^{*}
(ертапенем, MSD)



- ✓ Ускладнені інтраабдомінальні інфекції²
- ✓ Ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур, включаючи “діабетичну” стопу²
- ✓ Негоспітальна пневмонія²
- ✓ Ускладнені інфекції сечового тракту, включаючи пієлонефрит²
- ✓ Гострі гінекологічні інфекції²
- ✓ Бактеріальна септицемія²

Ключова інформація з безпеки:

ІНВАНЗ[®] (ертапенем) ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Реєстраційне посвідчення № UA/9179/01/01.**

Протипоказання.

Встановлена раніше гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу або до інших препаратів цього ж класу, до бета-лактамічних препаратів (наприклад пеніцилін або цефалоспорино). Тяжкі реакції гіперчутливості, наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри. При використанні лідокаїну гідрохлориду як розчинника лікарський засіб Інванз[®], що вводиться внутрішньом'язово, протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до місцевих анестетиків амідного типу та пацієнтам з тяжким шоком або блокадою серця.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Однотимчасне застосування карбапенемів, в тому числі ертапенему, у пацієнтів, які отримували вальпроєву кислоту або дивалпроєкс натрію, призводить до зниження рівня вальпроєвої кислоти нижче терапевтичного, що збільшує ризик епілептичних припадків. Збільшення дози вальпроєвої кислоти або дивалпроєксу натрію може бути недостатнім для посилення цієї взаємодії, тому одночасне застосування ертапенему та вальпроєвої кислоти/ дивалпроєксу натрію не рекомендується.

Особливості застосування. Повідомлялося про серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні) у пацієнтів, які отримували лікування бета-лактамами. Ці реакції більш імовірні у пацієнтів з реакцією на множинні алергени в анамнезі. Повідомлялося про хворих з гіперчутливістю до пеніциліну, в яких виникали тяжкі реакції гіперчутливості при лікуванні іншими бета-лактамами. **Перед початком лікування препаратом Інванз[®] потрібно ретельно опитати пацієнта про попередні реакції гіперчутливості на пеніциліни, цефалоспорино, інші бета-лактами, інші алергени. Якщо виникла алергічна реакція на Інванз[®], слід негайно відмінити цей препарат.**

Серйозні анафілактичні реакції потребують невідкладного лікування.

Тривале застосування лікарського засобу Інванз[®], так само як інших антибіотиків, може спричинити надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи ертапенем, повідомлялося про псевдомембранозний коліт, ступінь якого може коливатися від легкого до небезпечного для життя. Під час клінічного дослідження повідомлялося про судоми у дорослих пацієнтів, які застосовували ертапенем. Судоми відзначалися переважно у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням центральної нервової системи (ЦНС) в анамнезі та/або порушенням функції нирок. При використанні лідокаїну гідрохлориду як розчинника необхідно враховувати інформацію з безпеки лідокаїну гідрохлориду.

Цей лікарський засіб містить приблизно 6 мЕкв (приблизно 137 мг) натрію на дозу 1 г, що слід взяти до уваги пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Ертапенем слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо потенційна користь від застосування препарату перевищує можливий ризик для плода. Ертапенем проникає в грудне молоко. Через можливі побічні реакції у немовлят матерям, які застосовують ертапенем, слід утримуватися від годування груддю. **Діти.** Зажаючи на відсутність даних, Інванз[®] не рекомендується застосовувати дітям віком до 3 місяців.

Побічні реакції.

Дорослі. Побічні реакції відмічалися приблизно у 20 % пацієнтів, які застосовували ертапенем. Лікування було припинено через виникнення побічних реакцій у 1,3 % пацієнтів. Найчастіші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів під час лікування лише препаратом Інванз[®] та протягом 14-денного періоду подальшого спостереження після припинення лікування, включали діарею (4,8 %), венозні ускладнення у місці введення (4,5 %) та нудоту (2,8 %).

Діти (віком від 3 місяців до 17 років). Загальний профіль безпеки лікарського засобу Інванз[®] у дітей був порівняний з профілем безпеки у дорослих пацієнтів.

Побічні реакції за частотою проявів часто (від ≥ 1/100 до < 1/10):

Порушення з боку нервової системи – головний біль. Порушення з боку судин – венозні ускладнення у місці введення, флебіт/тромбофлебіт.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту – діарея, нудота, блювання. Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової тканини – висипання, свербіж, пелюшковий дерматит у дітей. Загальні порушення та реакції у місці введення у дітей – біль у місці інфузії, еритема у місці введення, зміни у місці введення, включаючи ущільнення, свербіж, відчуття тепла та флебіт у місці інфузії.

Лабораторні дослідження – у дорослих – підвищення рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, збільшення кількості тромбоцитів та у дітей – підвищення рівня АЛТ, АСТ, зменшення кількості нейтрофілів.

[®] В Україні зареєстрований лікарський засіб Інванз[®]. Торгова марка Мерк Шарп І Доум Корп.

Посилання:

1. Т.С. Перепанова. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2015 г.». ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4: 100-104, 2016.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІНВАНЗ[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/9179/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу, зазначеного в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Інванз[®].

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: травень 2020. Матеріал придатний до: лютий 2022. UA-CAR-00004. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua

Ертапенем — карбапенемний антибіотик, перевірений часом

Карбапенеми – клас β-лактамних антибіотиків (АБ), які характеризуються широким спектром антибактеріальної активності, хорошим профілем безпеки та оптимальними фармакокінетичними властивостями. Ертапенем – представник АБ групи карбапенемів, перевагами якого є висока активність проти більшості грампозитивних і грамнегативних аеробів і анаеробів, а також можливість внутрішньом'язового та внутрішньовенного застосування препарату лише раз на добу. У статті висвітлені сучасні уявлення про антимікробну активність та механізм дії ертапенему, показання до застосування препарату, результати дослідження профілю безпеки та ефективності.

Ертапенем: історія впровадження нового карбапенему в клінічну практику

Історія карбапенемів почалася з відкриття в 1976 р. антибактеріального препарату (АБП) тієнаміцину, виділеного в процесі ферментації бульйону *Streptomyces CATTLEYA NRRL 8057* (Широкова І. та співавт., 2014). Незважаючи на високу антибактеріальну активність тієнаміцину, препарат не був впроваджений до застосування в клінічній практиці через нестійкість його структури. Згодом FDA (Food and Drug Administration — Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США) схвалило застосування іміпенему та меропенему — у 1985 та 1996 роках відповідно. Ураховуючи зростання числа бактерій, здатних продукувати β-лактамази (що робило неефективними більшість доступних пеніцилінів та цефалоспоринів), відкриття та впровадження в клінічну практику карбапенемів мало виключно важливе значення (Bonfiglio G. et al., 2002).

У 2001 р. у США та у 2002 р. в Європі був зареєстрований новий АБ групи карбапенемів — ертапенем. Його перевагою в порівнянні з іншими представниками АБ групи карбапенемів була можливість застосування його 1 раз на добу завдяки фармакінетичним особливостям препарату. Спочатку ертапенем був дозволений для використання лише в дорослих пацієнтів, але вже у 2005 р. його затвердили для застосування в дітей віком ≥3 місяці. У 2006 р. ертапенем був схвалений FDA та EMEA (European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) для профілактики постопераційних інфекцій після проведення колоректальних операцій у дорослих пацієнтів. Через 5 років після реєстрації ертапенему FDA препарат був затверджений до застосування в усьому світі.

Механізм дії та антимікробна активність ертапенему

Ертапенем має подібну з меропенемом структуру. Відмінність між цими двома препаратами полягає в наявності метазаміщеної групи бензойної кислоти в другій позиції ертапенему. Завдяки особливостям структури молекула ертапенему має високу молекулярну масу, ліпофільність та здатність до зв'язування з білками плазми, що призводить до збільшення періоду напіввиведення препарату (Hammond M.L. et al., 2004).

Механізм дії ертапенему полягає в пригніченні синтезу бактеріальної стінки шляхом зв'язування зі специфічними пеніцилін-зв'язувальними білками (ПЗБ) — пептидами, які відіграють важливу роль у біосинтезі пептидогліканів клітинної стінки бактерій. У дослідженні з культурою *Escherichia coli* було продемонстровано, що ертапенем має сильний ступінь зв'язку з ПЗБ-2, 3, -1a, -1b, -4 та -5. Для порівняння, іміпенем передусім зв'язується з ПЗБ-2, меншою мірою — з -1a та -1b та лише незначно — з ПЗБ-3. Щодо ПЗБ-2, сила зв'язку ертапенему зіставна з такою іміпенему та в 30 разів сильніша проти цефтріаксону. Щодо ПЗБ-3, сила зв'язку ертапенему зіставна з такою цефтріаксону та в 60 разів сильніша, ніж в іміпенему (Kohler J. et al., 1999; Sumita Y. et al., 1990).

Ертапенем набагато стійкіший до гідролізу більшості класів β-лактамаз, у тому числі пеніцилінази, цефалоспоринози і ESBL (extended-spectrum beta-lactamase — β-лактамази розширеного спектру). Ертапенем *in vitro* проявив високу активність проти більшості грампозитивних і грамнегативних аеробів та анаеробів, зокрема *MSSA* (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* — метицилін-чутливого золотистого стафілококу) та стрептококів (включаючи пеніцилін-чутливі штами *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus pneumoniae* з проміжною чутливістю) (Zhanet G. et al., 2005; Wexler H. et al., 2004). Ертапенем продемонстрував хорошу активність *in vitro* проти більшості ентеробактерій, які продукують плазмідні або хромосомно-опосередковані β-лактамази, у тому числі AmpC β-лактамази та ESBL, а також *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* та *Moraxella spp.* Ертапенем також виявляє високу активність проти більшості анаеробних бактерій, за виключенням *Clostridium difficile* та *Lactobacillus spp.*

Як було продемонстровано в низці досліджень, ертапенем швидко проявляє свою бактерицидну активність проти найбільш поширених грампозитивних, грамнегативних патогенів та анаеробних збудників. Згідно з даними випробувань *in vitro*, застосування ертапенему

асоціюється з розвитком вираженого постантибактеріального ефекту (ПАЕ) проти таких грампозитивних збудників, як *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus aureus*. Своєю чергою, ПАЕ — тривала супресія бактеріального росту після обмеженого впливу АБП (Burkhardt O. et al., 2007).

Показання до застосування ертапенему та огляд результатів клінічних досліджень

Затвердженими показаннями до застосування ертапенему є позагоспітальна пневмонія (ПГП), ускладнені інтраабдомінальні інфекції (уІАІ), ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур (уІШШС), гострі інфекції органів малого тазу та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (уІСВШ), а також профілактика інфекцій в колоректальній хірургії. Безпека та ефективність (клінічна та мікробіологічна) ертапенему були продемонстровані в численних клінічних дослідженнях, огляд яких наведено нижче.

Позагоспітальна пневмонія

ПГП — гостре інфекційне захворювання легень, яке виникло в позалікарняних умовах (за межами стаціонару, або через 4 тиж після виписки, або було діагностовано в перші 48 год від моменту госпіталізації). Характеризується розвитком респіраторних симптомів і рентгенологічними ознаками вогнищево-інфільтративних змін у легенях. Для швидкої оцінки стану пацієнта з ПГП, а також вирішення питання щодо місця його госпіталізації сьогодні широко застосовується шкала CRB-65, яка оцінює такі параметри: Confusion (порушення свідомості), Respiratory rate >30 (частота дихання >30/хв), BP systolic <90 (сistolічний артеріальний тиск (АТ) <90 мм рт. ст.), or diastolic <60 (діастолічний АТ <60 мм рт. ст.), age >65 (вік >65 років). Наявність кожної з вищезазначених ознак оцінюється в 1 бал. Пацієнти з сумою ≥1 бал мають бути госпіталізовані та отримувати лікування в умовах стаціонару, хворі з сумою ≥3 бали потребують невідкладної госпіталізації та лікування в умовах реанімації.

У цілій низці досліджень вивчалися ефективність та безпека застосування ертапенему при ПГП, зокрема в літніх пацієнтів. Як показує шкала CRB-65, вік ≥65 років є предиктором більш високого ризику летальності внаслідок ПГП.

Зокрема, у двох проспективних рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях (Vetter N. et al., 2002; Ortiz-Ruiz G. et al., 2002) порівнювалися ефективність та безпека застосування ертапенему в дозі 1 г/добу і цефтріаксону в аналогічній дозі. Учасники обох випробувань переводилися на пероральний прийом амоксициліну/клавуланату, якщо спостерігалася клінічне покращення через ≥3 дні парентеральної антибіотикотерапії (АБТ). Обидва АБП продемонстрували високу ефективність у лікуванні ПГП, при цьому результати в обох групах були зіставними. Результати дослідження показали, що одноразове застосування ертапенему в дозі 1 г виявилось високоефективним — понад 90% пацієнтів, які отримували ертапенем, у тому числі пацієнти групи підвищеного ризику (тобто віком ≥65 років), були виліковані.

В іще одному дослідженні — G.L. Woods та співавт. (2003) вивчалася ефективність ертапенему в порівнянні з цефтріаксоном у лікуванні ПГП у хворих віком ≥65 років. Згідно з результатами у більшості пацієнтів в якості збудника ПГП був ідентифікований *Streptococcus pneumoniae*. Клінічний показник виліковування становив 95,9% в учасників групи ертапенему, та 92,7% — у пацієнтів групи цефтріаксону. Автори дослідження дійшли висновку, що ертапенем у дозі 1 г 1 раз на добу є високорезультативним у терапії літніх пацієнтів із ПГП, які потребують проведення парентеральної АБТ.

Результати дослідження D. Sousa та співавт. (2016) також продемонстрували переваги застосування ертапенему в менеджменті ускладненої ПГП в ослаблених літніх людей. Лікування ертапенемом було незалежним протекторним фактором у цій групі пацієнтів. Автори вважають, що в терапії ускладненої ПГП згаданої когорті хворих ертапенем має розглядатися як АБП першої лінії.

Нарешті, дослідження J.M. Murgia та співавт. показало, що ертапенем у менеджменті тяжкої ПГП у літніх людей характеризувався кращою клінічною відповіддю, якщо порівняти з іншими АБП.

Призначення ертапенему в дозі 1 г 1 раз на добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово зазвичай добре переноситься та має загальний профіль безпеки та переносимості, порівнянний з таким у піперациліну-тазобактаму та цефтріаксону. Прийом ертапенему не призводить до подовження інтервалу QT на ЕКГ. Відмінностей між профілем безпеки ертапенему при застосуванні його в пацієнтів і молодого, і похилого віку не спостерігається (Terppler H. et al., 2004). Дослідження G.L. Woods та співавт. (2003) також продемонструвало, що застосування ертапенему в літніх хворих на ПГП найчастіше переноситься добре та має зіставний з цефтріаксоном профіль безпеки.

Отже, численні клінічні дослідження показали переваги та хороший профіль безпеки ертапенему при його застосуванні в менеджменті ПГП, зокрема в осіб літнього віку.

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції

Ефективність та безпека ертапенему в дозі 1 г 1 раз на день у лікуванні уІАІ у порівнянні із застосуванням піперациліну/тазобактаму в дозі 3,375 г 4 рази на день вивчалось в проспективному рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні (Solomkin et al., 2003). Найпоширенішими патологіями в учасників дослідження були перфорований апендицит або апендикулярний абсцес. Згідно з результатами дослідження ефективність лікування із застосуванням ертапенему становила 79,3%, піперациліну/тазобактаму — 76,2%. Мікробіологічна ефективність у групі ертапенему склала 86,7%, у групі піперациліну/тазобактаму — 81,2%. Аналіз підгруп пацієнтів за різновидами інфекційної патології показав, що ефективність ертапенему була вища за таку піперациліну/тазобактаму: 83,8 проти 68,8% при неапендикулярних інфекціях, 83,3 проти 73,6% при генералізованому перитоніті та 75 проти 40,9% при післяопераційних інфекціях відповідно. Застосування ертапенему загалом добре переносилося, профіль безпеки та переносимості був зіставним із таким піперациліну/тазобактаму.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, зокрема пієлонефрит

Опубліковані результати двох досліджень, які порівнювали застосування ертапенему та цефтріаксону в дозі 1 г 1 раз на добу (Tomera K.M. et al., 2002; Jimenez-Cruz F. et al., 2002). В обох дослідженнях допускалася зміна схеми лікування на пероральну АБТ із застосуванням ципрофлоксацину через 3 дні парентеральної терапії в разі клінічного покращення стану хворого. Перше дослідження (Tomera K.M. et al., 2002) було проспективним рандомізованим сліпим плацебо-контрольованим та включало пацієнтів з уІСВШ, у тому числі пієлонефритом. Пацієнти були розподілені на 2 групи: гострий пієлонефрит та інші уІСВШ без гострого пієлонефриту. Найчастішими ідентифікованими патогенами були *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*. Ефективність ерадикації інфекції було оцінено через 5-9 днів АБТ, вона становила 91,8% у групі ертапенему та 93% у групі цефтріаксону. Показники мікробіологічної ефективності, частота та тяжкість побічних явищ були зіставними в обох групах. Друге дослідження (Jimenez-Cruz et al., 2002) продемонструвало аналогічні результати: ефективність та безпека застосування ертапенему у хворих на уІСВШ були аналогічними таким в групі цефтріаксону.

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ)

До ЗЗОМТ належать ендоміометрит, гінекологічні інфекції після гістеректомії або інших гінекологічних втручати, параметрит або септичний аборт, флегмона тазу та тазовий абсцес. S. Roy та співавт. (2003) провели мультицентрове подвійне сліпе дослідження щодо менеджменту ЗЗОМТ, в якому порівнювалося застосування ертапенему в дозі 1 г 1 раз на день та піперациліну/тазобактаму в дозі 3,375 г 4 рази на день у 412 жінок (216 — у групі ертапенему, 196 — у групі піперациліну/тазобактаму). Учасниці також були розподілені на групи залежно від виду інфекції (акушерські/післяпологові та гінекологічні післяопераційні). Згідно з результатами дослідження ефективність лікування становила 93,9% і 91,5% у групі ертапенему та групі піперациліну/тазобактаму відповідно. Тобто показники виліковування

Ертапенем — карбапенемний антибіотик, перевірений часом

Продовження. Початок на стор. 13.

в обох групах виявилися майже однаковими. Аналіз підгруп за різновидами інфекційної патології також продемонстрував еквівалентні результати в обох групах. Подібними були й частота і тяжкість побічних явищ, зареєстровані в групі ертапенему та піперациліну/тазобактаму.

Ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур, у тому числі інфекції нижніх кінцівок при діабеті (синдром діабетичної стопи — СДС)

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні D. Graham та співавт. (2002). вивчалася ефективність і безпека ертапенему в дозі 1 г 1 раз на добу в лікуванні уІШШС проти піперациліну/тазобактаму в дозі 3,375 г 4 рази на день. Через 10-21 день після лікування ефективність терапії на тлі застосування ертапенему зазначалася у 82,4% пацієнтів, піперациліну/тазобактаму — у 84,4% учасників відповідно. Результати були оцінені як рівнозначні. Обидва препарати продемонстрували аналогічні профілі безпеки.

Під час проспективного рандомізованого подвійного сліпого дослідження SIDESTEP порівнювалася ефективність застосування ертапенему 1 г 1 раз на день та піперациліну/тазобактаму в дозі 3,375 г 4 рази на день у лікуванні пацієнтів із СДС. Після як мінімум 5-денної парентеральної АБТ учасників дослідження переводили на пероральний прийом амоксициліну/клавуланату, загальна тривалість лікування становила 5-28 днів. Якщо були ідентифіковані ентерококи/MRSA, а також за наявності в анамнезі інфекції, спричиненої MRSA, до схеми лікування додавали ванкомицин. Сприятлива клінічна відповідь зазначалася в 75% пацієнтів групи ертапенему та в 70,8% — групи піперациліну/тазобактаму. Рівні сприятливої мікробіологічної відповіді та зареєстровані побічні явища були зіставними в обох групах.

Профілактика постопераційних інфекцій після колоректальних операцій

У дослідженні X. Leng (2014) порівнювали ефективність застосування ертапенему та цефтріаксону/метронідазолу — як компонентів профілактичного режиму при проведенні колоректальних оперативних втручань. Частка пацієнтів з успішною профілактикою в групах ертапенему та цефтріаксону становила 90,4% (227/251) та 90,3% (224/248) відповідно. Частота виникнення побічних явищ була однаковою в обох групах, при цьому найбільш поширеною реакцією була пірексія. Автори дійшли висновку, що застосування ертапенему так само ефективно, як і цефтріаксону/метронідазолу, та добре переноситься пацієнтами.

Таким чином, ефективність і безпека ертапенему в разі застосування його у хворих із ПГП, уІАІ, ЗЗОМТ, уІСВШ, уІШШС, а також в якості профілактики після проведення колоректальних оперативних втручань були доведені результатами численних клінічних досліджень. Безумовною перевагою ертапенему є можливість його одноразового застосування. Автори низки випробувань повідомляють про ефективність парентерального застосування ертапенему в амбулаторних умовах, що позитивно впливатиме на зниження вартості лікування, покращення комплаєнса та зменшення ризику розвитку нозокоміальних інфекцій (Tice A.D., 2004; Bernard L. et al., 2001). Широкий спектр антимікробної активності дає можливість застосовувати монотерапію ертапенемом при лікуванні хворих із мікст-інфекціями (аеробними-анаеробними). При цьому ефективність і профіль безпеки ертапенему в пацієнтів похилого віку зіставні з такими в пацієнтів молодших за 65 років. Важливо зазначити, що відсутність в ертапенему активності щодо синьогнійної інфекції та MRSA дає можливість запобігти селекції полірезистентних штамів у разі включення препарату в комплекс емпіричної АБТ і не призводить до розвитку перехресної резистентності до карбапенемів другого ряду — іміпенему, меропенему та доріпенему (Мальцева Л.А. та співавт., 2011).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України є препарат ертапенему ІНВАНЗ® (виробництва компанії «Merk Sharp & Dohme», Франція). Препарат випускається у флаконах, які містять 1 г ліофілізату ертапенему для приготування розчину для ін'єкцій.

Показаннями до застосування препарату ІНВАНЗ® є лікування хворих з інфекціями, спричиненими збудниками, чутливими до ертапенему, профілактика інфекцій у колоректальній хірургії, а також емпірична терапія таких захворювань:

- ПГП;
- уІАІ;
- уІШШС, у тому числі СДС;
- уІСВШ, у тому числі пієлонефрит;
- ЗЗОМТ, у тому числі післяпологовий ендоміометрит, септичний аборт і гінекологічні інфекції після хірургічних втручань.

Препарат ІНВАНЗ® може застосовуватися як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язево. У разі внутрішньовенного введення препарату тривалість інфузії має становити 30 хвилин.

Зазвичай дозування препарату ІНВАНЗ® у пацієнтів віком ≥13 років становить 1 г 1 раз на день, у пацієнтів віком від 3 міс до 13 років — 15 мг/кг маси тіла двічі на день. ІНВАНЗ® можна використовувати для лікування інфекційних захворювань у пацієнтів із нирковою недостатністю; при цьому якщо кліренс креатиніну становить >30 мл/хв/1,73 м², корекція дози не потрібна, якщо ж ≤30 мл/хв/1,73 м², препарат призначають у дозі 500 мг 1 раз на день.

Висновки

Ертапенем — АБ групи карбапенемів, ефективність і безпека якого в лікуванні ПГП, уІАІ, уІШШС, уІСВШ, ЗЗОМТ перевірені часом та доведені результатами численних клінічних досліджень. Широкий спектр антибактеріальної активності, хороший профіль безпеки та оптимальні фармакокінетичні властивості, зокрема можливість одноразового застосування, зумовлюють неабияку значущість ертапенему в арсеналі антибактеріальної терапії. Сучасний український фармацевтичний ринок пропонує ефективний препарат ертапенему французького виробництва — ІНВАНЗ®.

Підготувала **Анастасія Козловська**

3

Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?.....



Стратегія терапії резистентного туберкульозу і пацієнтоорієнтований підхід у рамках Регіонального симпозиуму з питань лікування туберкульозу

5-6 березня 2020 р. вперше в Україні, у Києві, пройшов щорічний, дев'ятий за рахунком, Регіональний симпозиум із питань лікування туберкульозу в країнах Східної Європи і Центральної Азії «Подолання перешкод у лікуванні туберкульозу: від стратегії до дій». Подія відбулася завдяки Європейській коаліції «Лікарі без кордонів» / Medecins sans frontieres (MSF), яка діє спільно з Центром громадського здоров'я та Міністерством охорони здоров'я України. Серед учасників і гостей симпозиуму були експерти у сфері боротьби з туберкульозом (ТБ) зі США, Франції, Німеччини й інших країн світу, а також представники українських неурядових організацій.

Туберкульоз в Україні залишається серйозною проблемою. Так, у 2018 р. від цієї хвороби в країні щодня помирало 10 людей. Україна має один із найвищих у світі рівнів захворюваності на хіміорезистентний ТБ (ХРТБ) та посідає 3-є місце за абсолютною кількістю зареєстрованих випадків ТБ з розширеною резистентністю. Амбітна мета Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) покінчити з ТБ як загрозою громадського здоров'я до 2035 р. вимагає рішучості дій та впровадження передових реформ і нових результатів наукових досліджень для забезпечення доступу пацієнтів до оптимальних методів лікування вже в найближчому майбутньому.

У рамках робочої програми обговорювалися ефективність і безпека нових короткострокових режимів терапії тільки пероральними препаратами в пацієнтів із лікарсько-стійким ТБ, проаналізовані сучасні тенденції в лікуванні, зокрема пацієнтоорієнтований підхід. Були також представлені попередні результати операційного дослідження (ОД) (проводилося в Житомирській області) використання коротких пероральних режимів терапії та застосування змішаної стратегії ведення пацієнтів.



З першою доповіддю, яку було присвячено проблемам і тенденціям боротьби з ТБ у країнах Східної Європи і Центральної Азії, виступила **представниця організації «Лікарі без кордонів» Юлія Чорна**.

2018 р. відбулася нарада високого рівня ООН (UN HLM) з питань ТБ, де були сформульовані основні положення з діагностики, лікування, профілактики контактних осіб, фінансування й підтримки хворих на ТБ, у тому числі з лікарсько-резистентними формами. Окремо обговорювалася необхідність поставки нових, безпечних та ефективних, вакцин, розробки методів діагностики та лікарських засобів (ЛЗ), а також важливість допомоги в запобіганні стигматизації та дискримінації цієї когорти пацієнтів.

За даними ВООЗ, у 2018 р. 259 тис людей захворіли на ТБ, у тому числі 4% дітей і 34% жінок. З них 30 тис хворих (1 пацієнт з 11) мали супутній діагноз — ВІЛ; 77 тис — мультирезистентний ТБ (МРТБ), або ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), 23 тис осіб померли.

У липні 2019 р. Генеральний директор ВООЗ направив керівникам 48 держав письмову заяву з даними про високий рівень поширення ТБ та необхідність

прийняття пріоритетних заходів на державному рівні для зупинки захворювання.

Національні системи охорони здоров'я мають бути посилені для активного виявлення нових випадків ТБ, ранньої діагностики та високої якості терапії, основними постулатами якої є:

- Лікування, орієнтоване на конкретного пацієнта, зокрема стандартизовані послуги із замісної терапії, які включені в більш широкую систему охорони здоров'я.
- Прискорений перехід до нових рекомендацій ВООЗ, зокрема до всіх способів перорального лікування хворих на МРТБ.
- Широке залучення громадськості та груп населення, які хворіють на ТБ: усунення бар'єрів для прав людини, припинення стигматизації, підтримка найбільш уразливих і незахищених верств населення, які хворіють на ТБ.



Про подолання перешкод у лікуванні ТБ у країнах Східної Європи розповіла **керівниця відділу координації програм лікування туберкульозу Центру громадського здоров'я МОЗ України Яна Терлесева**.

Україна входить у топ 20 країн із найвищим тягарем МЛС-ТБ і топ 5 країн із широкою лікарською стійкістю ТБ (ШЛС-ТБ). Разом із тим від ефективності боротьби з ТБ в Україні залежить захворюваність в усьому Європейському регіоні, тому важливо докласти всіх зусиль для досягнення поставленої мети. І сьогодні поки обережно, але можна стверджувати, що впроваджені національні програми боротьби з ТБ показали свою результативність, адже в 2019 р. загальна кількість хворих на ТБ знизилася на 3,5%, а кількість пацієнтів із МЛС-ТБ — на 6,6%. Але показники все ще залишаються високими, і ключовими завданнями для значущого їх зниження є виявлення та управління МЛС-ТБ, особливо в найпроблемніших групах населення.

Наприкінці минулого року був затверджений стратегічний документ щодо ліквідації ТБ, ВІЛ і вірусних гепатитів до 2030 року. Це вектор, який формує всю національну політику проти ТБ на 10-річний період, і розроблений він на основі глобальних цілей ООН і ВООЗ. Підготовлений на найближчий 3-річний період план реалізації стратегії дає можливість раціональніше, ніж це було передбачено Загальнодержавною цільовою соціальною програмою, використовувати бюджетні ресурси і швидко впроваджувати в клінічну практику результати нових

досліджень і рекомендацій ВООЗ для досягнення цілей державної політики в сфері протидії ТБ.

Визначено 3 основні цілі, які мають бути досягнуті за цей період:

- удосконалення системи організації та надання протитуберкульозної допомоги;
- більш активне виявлення нових випадків ТБ та недопущення формування його резистентних форм;
- підвищення якості та ефективності лікування ТБ.

Національна стратегія дасть можливість усунути бар'єри між наукою і практикою і вчасно впровадити результати клінічних досліджень у протоколи ведення хворих.

У 2020 р. Центр громадського здоров'я України провів дослідження, за результатами якого були виділені **ключові бар'єри на шляху успішного лікування ТБ**:

- тривалий період діагностики ТБ (у середньому 25-26 днів із початком лікування через 34 дні після появи перших симптомів);
- повільне впровадження амбулаторних моделей лікування;
- недостатній моніторинг розвитку побічних ефектів з їх корекцією;
- відсутність комплексної підтримки і комунікації між лікарем і пацієнтом;
- стигматизація та дискримінація хворих на ТБ.

Однією з амбітних цілей, спрямованих на зменшення термінів встановлення діагнозу, є розширення доступу до сучасних і швидких методів діагностики GeneXpert/Rif на первинному рівні, що допоможе вчасно встановити діагноз і одразу почати лікування.

Наша система, на жаль, все ще є надлишковою, з переважанням стаціонарного етапу лікування, але на сьогодні вже почала діяти затверджена урядом стратегія реформування протитуберкульозної служби, яка допоможе трансформувати цю систему і в 3-річний період узгодити ліжковий фонд, маршрутизацію хворих на ТБ і терміни початку терапії з рекомендаціями ВООЗ. Основний обсяг допомоги хворим на ТБ припадатиме на лікарів первинної медичної ланки. Але без налагодженої електронної системи обліку пацієнтів зробити це буде складно, тому вона зараз активно впроваджується, нею користуються понад 3 тис лікарів, а кількість зареєстрованих випадків ТБ становить 410 тисяч.

Наступний етап — це забезпечення доступу до нових ЛЗ, використання яких було обмежено. 2017 року, на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», було реалізовано пілотне застосування Bdq (бедаквілін) (200 курсів). 3 березня 2019 р. почалося застосування Bdq в 10 регіонах України, а з травня того ж року — у 25 регіонах (усього 3068 курсів). Dlm (деламінід) — з травня 2019 р. в 7 регіонах (250 курсів за кошти Держфонду) з повномасштабним впровадженням у країні з лютого 2020 року. Таким чином, перехід на нові режими лікування в червні 2019 р. дорівнював 41%, з вересня того ж року — уже 90%. У серпні 2019 р. FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) схвалило застосування нового протитуберкульозного

(проти-ТБ) препарату претоманід для лікування ШЛС-ТБ, а також випадків невдачі лікування МРТБ. Наказом МОЗ України від 28.12.2019 № 2711 претоманід включено до номенклатури ЛЗ, що закуповуватимуть за напрямками використання бюджетних коштів у 2020 р. як перший крок до початку впровадження нового режиму лікування.

На 1 липня поточного року заплановано ОД введення модифікованих короткострокових режимів лікування Риф-ТБ з включенням тисячі випадків у 15 регіонах країни з подальшим розширенням на інші 25 регіонів.

Отже, у найближчому майбутньому буде реорганізована нинішня медична служба допомоги хворим на ТБ із підвищенням її якості та ефективності.



Медичний співробітник ВООЗ, задіяний у Глобальній програмі боротьби з туберкульозом 2018-2022, доктор Фуад Мірзаєв ознайомив присутніх зі зведеними рекомендаціями ВООЗ щодо лікування МЛС-ТБ. За гло-

бальними оцінками, у 2018 р. у світі на МЛС-ТБ / Риф-ТБ хворіло 484 тис осіб. Світовий показник ефективності успішного лікування пацієнтів із МЛС-ТБ / Риф-ТБ склав 56%, а ШЛС-ТБ — 39%.

Починаючи з 1996 р. рекомендації ВООЗ щодо ШЛС-ТБ неодноразово подавалися редакції, і в оновлену версію 2018 р. порівняно з попередньою було внесено суттєві зміни. Ось деякі з них:

- Нові більш тривалі схеми лікування — кращий варіант для більшості пацієнтів.
- Нова група препаратів другого ряду.
- Склад нових, триваліших, схем лікування МЛС-ТБ.
- Рекомендація проти використання Km (канаміцину) та Cm (капреоміцину).
- Кількість препаратів у триваліших схемах лікування та тривалість курсу лікування.
- Застосування менш тривалої схеми лікування МЛС-ТБ і додаткові вимоги.
- Акцент на співвідношення шансів, систему активного моніторингу та управління безпекою застосування проти-ТБ препаратів і тестування на медикаментозну чутливість.

У березні 2019 р. було включено триваліші схеми лікування МЛС-ТБ / Риф-ТБ з прийомом тільки пероральних препаратів, внесені зміни в компоненти схем лікування, підвищені вимоги до тестування на ТБ і моніторингу безпеки лікування, позначені суворіші критерії застосування менш тривалої схеми лікування (з ін'єкційними препаратами), а також наведені нові відносини шансів при терапії МЛС-ТБ.

Уже в листопаді 2019 р. були отримані свіжі дані в рамках операційних досліджень, заснованих на рекомендаціях ВООЗ, які ляжуть в основу оновленого гайдлайну 2020 року.

Продовження на стор. 16.

Стратегія терапії резистентного туберкульозу і пацієнтоорієнтований підхід у рамках Регіонального симпозіуму з питань лікування туберкульозу

Продовження. Початок на стор. 15.

- Застосування короткострокової схеми лікування (9-11 міс) з використанням бедаквіліну в країнах Південної Африки.

- Результати дослідження Nix-TB нової 6-місячної схеми лікування від ТБ Альянсу (бедаквілін, претоманід, лінезолід) у пацієнтів із ШЛС-ТБ або МЛС-ТБ з непереносимістю лікування або резистентністю до нього.

- Результати спостережних досліджень щодо застосування бедаквіліну понад 6 міс або одночасного прийому бедаквіліну та деламаніду в триваліших схемах лікування.

- Потенційні можливості застосування бедаквіліну під час вагітності.

Поки що залишаються відкритими питання стосовно ефективності та безпеки короткострокових схем із застосуванням пероральних препаратів, якщо порівняти з іншими схемами, а також їх безпеки для новонароджених, чиї матері отримували відповідне лікування в період вагітності.

Як можна побачити, майбутні зміни рекомендацій ВООЗ повністю стосуватимуться пероральних схем лікування з використанням бедаквіліну — усі пацієнти з МЛС-ТБ / Риф-ТБ, у тому числі з додатковою стійкістю до фторхінолонів (ФХ), можуть отримати вигоду від більш-менш тривалих курсів повністю пероральних схем терапії. У хворих на МЛС-ТБ / Риф-ТБ важкого ступеня, тяжкий позалегеневий ТБ, зі стійкістю до ФХ або в тих пацієнтів, які отримували лікування препаратами другого ряду, кращими визнані індивідуальні триваліші схеми терапії із застосуванням пріоритетної групи препаратів. Усім іншим пацієнтам із МЛС-ТБ / Риф-ТБ рекомендується короткострокова пероральна схема лікування із застосуванням бедаквіліну.

Але висока ймовірність наявності в пацієнтів резистентності до інших ЛЗ у подальшому може вимагати модифікації схем лікування бедаквіліном із включенням ЛЗ із пріоритетної групи проти-ТБ препаратів другого ряду. Однак ефективність і безпека цих схем (<12 міс) поки ще вивчені недостатньо, тому вони пропонуються до оцінки в рамках операційних досліджень.

За наявними даними, схема лікування BPaL (Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid) є дуже ефективною, але доки не будуть отримані додаткові докази результативності лікування, доти згадану схему не можна рекомендувати до широкого застосування у всьому світі. Проте вона може бути використана в рамках операційних досліджень у хворих на ШЛС-ТБ, які раніше не отримували ці три препарати, і в пацієнтів, яким неможливо розробити схему лікування на основі чинних рекомендацій.

Отже, нові рекомендації ВООЗ 2020 будуть більш детальними щодо відбору пацієнтів, складання схем лікування, дозування препаратів і їх моніторингу.



Аскер Ісмаїлов.

Глобальна стратегія реалізує 3 основних пацієнтоорієнтованих завдання, які отримали назву цільових орієнтирів «90 (90)

Тему Глобальної програми боротьби з туберкульозом 2018-2022 продовжив у своєму виступі **головний спеціаліст з адвокації та технічних питань секретаріату Партнерства «Стоп ТБ» (м. Київ, Україна)**

–90», тобто: надати допомогу 90% усіх тих, хто потребує лікування ТБ, у тому числі 90% осіб з основних вразливих груп населення, а також досягти принаймні 90% успіху в лікуванні. Щоб допомогти всім країнам досягти цільових орієнтирів «90 (90) –90», Глобальний план пропонує набір наочних інвестиційних пакетів, адаптованих під різні умови в різних країнах і призначених для отримання максимального результату й окупності інвестицій. Таким чином, цільові показники профілактики, діагностики та лікування ТБ у дітей і дорослих, які мають бути досягнуті найближчими роками, є індивідуальними для окремих країн. Відповідно, фінансові витрати будуть відрізнятися в кожному конкретному випадку.

Згідно з підрахунками недофінансування сфери охорони здоров'я хворих на ТБ для досягнення глобальних цілей ООН становить приблизно 42% в країнах, що потрапляють під дію Глобального плану, але дотримання рекомендацій і покращення досягнення поставлених цілей з кожним роком знижує витрати держави.

Шляхи подальшого розвитку країн у боротьбі з ТБ мають бути такі:

- активізація просвітницької роботи на рівні країн відповідно до цілей UN HLM;

- розробка та модернізація національних програм з урахуванням цілей UN HLM і власних оцінок;

- розрахунок, організація та планування внутрішніх фінансових ресурсів.



Рекомендовані ВООЗ модифіковані короткострокові режими прийому пероральних препаратів стали активно впроваджуватися в різних країнах у рамках операційних досліджень. З результатами білоруського досвіду імплементації модифікованих короткотермінових режимів лікування МЛС-ТБ з використанням виключно пероральних препаратів і BPaL-схеми ознайомила учасників і гостей симпозіуму **заступниця директора з наукової роботи Республіканського науково-практичного центру пульмонології і фтизіатрії, доктор медичних наук Олена Скрыгіна (Республіка Білорусь).**

Білорусь ніколи не використовувала короткий, так званий бангладешський, режим, зокрема через високий рівень резистентності до препаратів 2-го ряду, а також наявність ін'єкційних форм у схемі. Крім цього, нові й ефективні препарати для лікування ТБ вже були впроваджені.

Керівництво із застосування коротких модифікованих режимів лікування ТБ було схвалено в серпні 2018 р., і ВООЗ рекомендувала використовувати їх у рамках операційних досліджень. І вже в кінці вересня 2018 р. в Республіці Білорусь стартувало таке дослідження після забезпечення всіх необхідних компонентів, як-от: загальний протокол, інструкція, інформаційні та освітні матеріали, форма інформованої згоди пацієнта, навчання медичного персоналу, затвердження місцевим Етичним комітетом.

Основна мета дослідження — вивчення ефективності нових коротких модифікованих режимів лікування МЛС-ТБ. Вторинними цілями стали: оцінка безпеки й частка рецидивів протягом 12 і 24 міс після успішної терапії.

У випробування були включені пацієнти, які підписали інформовану згоду з бактеріологічно підтвердженим ТБ, стійким як мінімум до рифампіцину, і які були готові дотримуватися графіка подальших візитів і використовувати надійну контрацепцію. Виключалися з дослідження хворі: з резистентністю до будь-якого препарату, що використовувався в даному режимі; які раніше отримували лікування препаратами 2-го ряду; з тяжкими супутніми захворюваннями або тяжкою формою ТБ; алергією на препарат; діти; вагітні.

Лікування тривало 39 тиж, з подальшим наглядом протягом 24 місяців. Застосовувалися прописані в інструкції дози препаратів, на що варто звернути увагу, оскільки в попередньому керівництві рекомендувалися більш низькі дози, ефективність яких є недостатньою. Вартість курсу лікування Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs склала приблизно 1500 доларів США.

З вересня 2018 по листопад 2019 року в дослідженні фактично взяли участь 136 хворих, з них 28 були успішно вилікувані, 4 учасники померли (не через ТБ), решта продовжують лікування дотепер.

У другому дослідженні, яке стартувало в рамках грант TB REACH після появи претоманіду, тривалістю 6 міс вивчалися не тільки ефективність і безпека коротких схем лікування пероральними препаратами, але й те, як впливає така схема на якість життя пацієнтів, якщо порівняти зі стандартним режимом терапії. Критерії включення й виключення були аналогічні таким у дослідженні тривалістю 39 тиж, але в даному випробуванні брали участь також пацієнти зі стійкістю до ФХ.

Схеми лікування для пацієнтів, чутливих до ФХ: бедаквілін, претоманід, лінезолід, моксифлоксацин; резистентних до ФХ: бедаквілін, претоманід, лінезолід, клофазимін. Слід зазначити, що доза лінезоліду не має перевищувати 600 мг, щоби уникнути дуже тяжких побічних ефектів.

Таким чином, Білорусь на даному етапі ініціювала ОД коротких модифікованих схем лікування МЛС-ТБ з використанням пероральних препаратів тривалістю 9 міс (Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs) і 6 міс (Pa-Bdq-Lzn-Mfx-Cfz), і вже в найближчому майбутньому можна буде зробити певні висновки щодо ефективності й безпеки цих режимів лікування.



З досвідом Грузії в покращенні пероральних схем лікування легеневого Риф-ТБ / МЛС-ТБ поділилася доцент Тбіліського державного медичного університету, заступниця директора Національного центру туберкульозу та хвороб легень, голова Центрального комітету з питань хіміо-резистентного туберкульозу в країні Нана Кирія (Грузія).

До 2016 р. Грузія була країною з високим рівнем поширення МЛС-ТБ і ШЛС-ТБ. Серед нових випадків ТБ на МЛС-ТБ припадало 10,3%, а серед пацієнтів, які вже отримували лікування, — 38,4%. З-поміж усіх випадків МЛС-ТБ зазначалося 17% ШЛС-ТБ, з них 33% — з резистентністю до будь-яких ФХ і 41% — з резистентністю до будь-яких препаратів другої лінії. Також доволі низькими були показники успішності лікування. У когорті 2014 р. вони склали 49% серед Риф-ТБ і 32% — серед ШЛС-ТБ.

З 2011 р. реєструвалися поодинокі випадки застосування бедаквіліну в рамках лікування, але до 2013 р. їх кількість помітно збільшилася. У 2014 р. MSF підтримала збільшення масштабів застосування бедаквіліну, а також включила деламанід у програму лікування всіх пацієнтів із ШЛС-ТБ і за відсутності відповіді на терапію у хворих на МЛС-ТБ. З 2015 р. Грузія має універсальний доступ до цих препаратів, у зв'язку з чим були створені нові керівництва і система фармаконагляду.

Станом на 1 лютого 2020 р. бедаквілін був використаний у 677 пацієнтів (у тому числі в 11 дітей віком <18 років), а деламанід — у 283 (у тому числі у 23 дітей віком <18 років). Комбінація цих препаратів або їх послідовне застосування було зареєстровано в 93 пацієнтів (8 дітей). Застосування режимів хіміотерапії з включенням бедаквіліну і деламаніду значуще поліпшило результати лікування. У когорті 2016 р. частка випадків успішної терапії, якщо порівняти з 2014 р., зросла на 18% у хворих на Риф-ТБ і на 25% — у пацієнтів із ШЛС-ТБ.

Після UN HLM відбулися революційні зміни в менеджменті Риф-ТБ. І відразу після публікації рекомендацій ВООЗ відносно прийому короткострокових курсів пероральної терапії ТБ Грузія почала їх впровадження. Було проведено 4 дослідження з оцінки ефективності, безпеки й переносимості різних схем у пацієнтів зі стійким ТБ. Усього для участі в клінічних дослідженнях був зареєстрований 131 пацієнт, серед них 88 осіб — із МЛС-ТБ, з них 66 отримували лікування тільки пероральними препаратами в короткостроковому режимі.

Для імплементації рекомендацій ВООЗ персонал пройшов навчання, були оновлені національні керівництва, передусім — схеми лікування ТБ, з яких сьогодні використовуються дві:

- Модифікована короткострокова схема лікування легеневого Риф-ТБ і МЛС-ТБ з прийомом тільки пероральних ЛЗ протягом 9 міс: Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs, де деламанід — це перший препарат, який має бути замінений в разі токсичності.

- Більш тривала 18-20-місячна схема лікування для всіх інших пацієнтів. Наприклад, резистентний до ФХ поширений ТБ із базовим лікуванням Bdq-Lzd-Lfx-Cfz з додатковими препаратами на основі анамнезу лікування і моделей стійкості до ЛЗ.

Зазнала також змін легенево-дихальна реабілітація після хвороби; були розширені активні групи скринінгу на ТБ; відбулися розширення й перегляд стратегій лікування латентної туберкульозної інфекції, туберкульозного менінгіту, а також хірургічного лікування; торкнулися зміни і лабораторного моніторингу, тестів на чутливість до препаратів.

2019 р. 281 пацієнт із Риф-ТБ / МЛС-ТБ / ШЛС-ТБ почали лікування. 74,4% хворих були включені в схеми лікування пероральними препаратами. З 209 зареєстрованих пацієнтів 149 перебували на більш тривалій схемі терапії, а 60 дотримувалися короткого режиму прийому. 10 учасників завершили лікування з хорошим результатом.

Таким чином, прийом пероральних проти-ТБ ЛЗ забезпечує хорошу прихильність пацієнтів до лікування і високу ефективність терапії.



З неабиякою увагою присутні вислухали заступницю **головного лікаря з медичної частини протитуберкульозного диспансеру Житомирської обласної ради Ольгу Сіомак (Україна)**. Спікерка розповіла про те, як у Житомирській області відбувався перехід на короткострокові режими лікування ХРТБ із застосуванням тільки пероральних препаратів.

Житомирська область є однією з основних із високим тягарем ХРТБ. Незважаючи на те що в 2019 р. показники захворюваності та смертності від ТБ знизилися проти минулого, 2018 р., згадана проблема залишається актуальною.

У березні 2019 р. розпочався проект практичної реалізації ОД застосування короткострокових режимів тільки пероральних нових і непрофільованих препаратів для лікування випадків Риф-ТБ. Залежно від наявності або відсутності стійкості до ФХ використовувалися схеми лікування Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs або Bdq-Lzd-Dlm-Cfz-Cs тривалістю 9-12 місяців. Пациєнтів виписували зі стаціонарів на амбулаторне лікування на ранніх стадіях, здійснювався облік небажаних явищ і супутніх захворювань, а також проводилася психосоціальна підтримка пацієнтів.

У дослідженні фактично взяли участь 76 пацієнтів. З них 8 померли, 4 було виключено, оскільки вони виявилися чутливими і не мали МЛС-ТБ. У рамках ОД продовжили лікування 65 пацієнтів, з яких майже 50% мали алкогольну або наркотичну залежність, а також супутні захворювання. Пациєнти з позитивним результатом посіву від нульового місяця (n=54) продовжили лікування і були абацільовані вже через 2 міс від початку лікування – 100% хворих.

Побічні ефекти були зареєстровані у 35% хворих, з них у 19% виникло щонайменше одне серйозне небажане явище.

Конверсія культури на 6-му міс лікування в пацієнтів, які отримували в короткострокових режимах тільки пероральні препарати, зокрема бедаквілін і деламанд, склала 100%.

Отже, указані схеми показали свою високу ефективність і відносну безпеку.



Розширенню доступності методів швидкої діагностики ТБ в Україні присвятила свою доповідь **лабораторний спеціаліст із діагностики ТБ Центру громадського здоров'я МОЗ України Наталія Кампос-Родрігес**.

Доступність молекулярно-генетичних тестів на діагностику ТБ для первинної діагностичної ланки – одна з вимог для імплементації GeneXpert. Ця тест-система, яка почала використовуватися з 2012 р., була доступна лише в 12 великих центрах, у 2018 р. число таких лабораторій зросло до 74, у 2019-му – до 162. Утім, і досі широко застосовується мікробіологічне дослідження мокротиння, яке затягує терміни встановлення діагнозу й початку терапії. На сьогодні в Україні є 690 лабораторій первинної ланки, і всі вони мають бути оснащені GeneXpert. Але це складний і поетапний процес, тому що насамперед слід налагодити логістику біологічного матеріалу (GeneXpert дає можливість тестувати також ВІЛ та гепатити). Для повної імплементації GeneXpert і заміни застарілих методів необхідно забезпечити їх доступність за шляхом маршруту пацієнта, а це потребує додаткового фінансування.

У 2019 р. були зроблені перші кроки – закуплені картриджі Ultra за кошти Державного бюджету, що дало можливість точніше й швидше діагностувати ТБ у дітей, ВІЛ-інфікованих і хворих із негативною мікроскопією. Але без реформування в сфері спеціалізованої медицини, при дефіциті кадрів, неправильному доборі пацієнтів та зборі біоматеріалу, а також за відсутності адекватної логістики впровадження нових методів діагностики і забезпечення 100% доступності неможливе. І це та проблема, яка ще потребує вирішення.

Співголова Європейської коаліції з боротьби з туберкульозом, доцент кафедри

медичної антропології Державного медичного університету Вейна Джонатан Стілло (США) присвятив свою доповідь так званій стратегії DOTS, її перевагам і недолікам, зокрема орієнтованому на пацієнта лікуванню і дотриманню прав людини, хворої на ТБ.

Рекомендована ВООЗ стратегія «лікування ТБ під безпосереднім контролем коротким курсом» (Directly Observed Treatment, Short-course – DOTS) передбачає орієнтоване на пацієнта лікування і його перебування під наглядом медичного працівника або обладнання під час лікування (відеоспостереження, «розумні» таблетниці, харчовий датчик тощо), а також економічну, соціальну та психологічну підтримку. Стратегія DOTS має бути доступною в будь-якому місці за вибором і забезпечуватися медпрацівником, якого можна вибрати. Теоретично такий підхід начебто мав би бути більш зручним і пацієнтоорієнтованим, але насправді це не завжди так, і переваги DOTS продовжують обговорюватися. Так, на підставі численних досліджень показано, що стратегія DOTS не реалізується належним чином, передусім у сільській місцевості. Причини різні: обмеження системи охорони здоров'я, витрати на транспорт, необхідність перерв у роботі, підвищення навантаження при високій зайнятості дітьми або літніми родичами. Крім цього, DOTS може піддаватися критиці з боку оточення (сусіди або колеги).

Наявні дані щодо цієї стратегії недостатні та часто суперечливі. Так, за деякими даними, DOTS і самостійне лікування (SAT) не несуть очевидних переваг у лікуванні активної і латентної форм ТБ, а згідно з іншими даними, DOTS ефективніша за SAT. У деяких опублікованих роботах указують на те, що економічна, соціальна та психологічна підтримка, яка надається в рамках DOTS, підвищує прихильність до лікування. Згідно з рекомендаціями ВООЗ DOTS, яка здійснюється не медичними або медичними працівниками, краща за DOTS, яка здійснюється членами сім'ї пацієнта, або лікування без спостереження, але ця інформація має слабку доказову базу.

У цілому в рамках DOTS порушуються права людини (приватність, гідність, право на роботу / навчання / участь у культурному житті тощо), тому ця стратегія не може бути застосована до всіх, хоча і є кращою, якщо порівняти зі стаціонарним лікуванням. В основі DOTS лежить історична недовіра до пацієнтів із ТБ (контроль лікування), тому дана стратегія має бути переглянута на предмет впровадження дійсно працюючих методів, заснованих на забезпеченні прав людини, прихильності та позитивного результату.



Тему пацієнтоорієнтованого лікування продовжила **медичний референт проекту Парваті Наїр (Індія)**, яка ознайомила слухачів із результатами якісного дослідження короткострокових схем лікування і прихильності хворих.

Орієнтоване на пацієнта лікування є визнаним пріоритетом на міжнародному рівні, оскільки передбачає участь самих пацієнтів у виборі рішень щодо терапії, а також обліку потреб і переваг хворого в рамках наданих послуг. Думка пацієнтів, їхні досвід і перспективи пов'язані з вибором менш тривалих схем лікування.

Метою дослідження стало вивчення думки й досвіду пацієнтів із МЛС-ТБ і практикуючих лікарів щодо застосування короткострокових курсів лікування в Узбекистані, а також отримання інформації про ведення пацієнтів, політику і дії, асоційовані з впровадженням таких схем.

Усього було опитано 48 осіб (набір учасників проводився до припинення отримання нових даних) – лікарів та пацієнтів.

Після аналізу даних можна зробити висновок, що більшість опитаних виділяють цілу низку переваг коротких курсів лікування, як-от: більш швидке повернення до нормального життя; зменшення кількості проблем, пов'язаних із необхідністю лікування, зокрема проблеми зі стигматизацією, психічним здоров'ям і дотриманням схеми лікування. Однак у медичних працівників є сумніви щодо ефективності та доцільності застосування короткострокових схем. Також більшість зійшлися на тому, що орієнтоване на пацієнта лікування може бути забезпечено через діалог, інформування та роз'яснення всіх нюансів, а це підвищить прихильність до лікування і дасть можливість пацієнту відчувати себе причетним до прийняття рішення.

Автори дослідження рекомендують надавати інформаційну і психологічну підтримку пацієнтам у формі діалогів, повідомляти про успішні результати лікування. Для лікарів треба організовувати інформаційні заходи з демонстрацією пілотних проектів та результатів проведених досліджень ефективності більш коротких курсів терапії.



Саме психосоціальній підтримці хворих на МЛС-ТБ в амбулаторних умовах на прикладі Житомирської області був присвячений виступ наступної спікерки – **медичного референта проекту MSF Марве Дука (Філіппіни)**.

Надання медичної допомоги хворим на ТБ в Україні здійснюється на первинному (фельдшерсько-акушерський пункт і амбулаторії) і вторинному (протитуберкульозний кабінет) амбулаторному етапі.

Оцінка стану амбулаторних лікувальних установ проводилася на прикладі Житомирської області. У період із червня 2018 по вересень 2019 р. були проінспектовані 68 установ. Зроблені такі висновки:

- Рівень підвищення кваліфікації і заміна фахівців недостатні.
- Доступність до найближчого тубдиспансеру на міському транспорті зазначена у 89% випадків. Усі установи пропонують лікування під безпосереднім наглядом, але лише 18% із них надають послуги 7 днів на тиждень.
- Психосоціальні послуги були неспостережуваними, а якщо надавалися, то зовнішніми фахівцями (психофармакотерапія, психотропні препарати, психотерапія, психологічне консультування, групові консультаційні сесії для пацієнтів).
- У модель надання соціально-психологічного супроводу пацієнта входить щомісячна оплата медикаментів і додаткових обстежень, продуктивний (гігієнічний) набір, компенсація транспортних витрат, речі першої необхідності.

Консультування пацієнтів багатоетапне: 3 стаціонарні інформаційні сесії на початку лікування і щотижневі регулярні візити; на етапі підготовки до амбулаторного лікування – 2 консультаційні сесії та оцінка соціальних потреб; на амбулаторному етапі – сесії з прихильності до лікування, щомісячні зустрічі, домашні візити.

На момент дослідження на амбулаторному лікуванні перебували 110 пацієнтів, з яких 54 – на DOTS, 56 отримували інші види стратегії: VOT, SAT + DOTS, SAT.

Невдача терапії в 2-й групі була зареєстрована тільки в 2% випадків (1 людина), втрачених або загиблих під час лікування – 0%, вилікуваних – 32% (18), тих, хто перебуває на подальшому лікуванні з позитивною динамікою, – 66% (37).

Таким чином, можна стверджувати, що психосоціальна допомога – ключовий

компонент успішного лікування хворих на ТБ. Стратегія ведення пацієнта має відповідати його вимогам і можливостям системи охорони здоров'я, а не бути універсальною. Альтернативи DOTS є, і найкраща стратегія – це вибір самого пацієнта.



Менеджер із медичної діяльності організації «Лікарі без кордонів» Олена Труш (Україна) представила результати проекту, реалізованого в Житомирській області, які демонстрували зниження стигматизації серед медичних

працівників по відношенню до хворих на ТБ і осіб з алкогольною залежністю.

Було прийнято рішення провести навчальний тренінг серед медичних працівників первинної ланки, які першими стикаються з хворими на ТБ, але іноді не можуть надавати адекватну медичну допомогу, зокрема через страх перед цією групою пацієнтів.

У проєкті взяли участь 458 медиків – 20% від усіх медичних працівників первинної ланки в області, 2/3 з них – медичні сестри. Метою тренінгу було сформувати нове ставлення до хворих на ТБ, засноване на науковій інформації та психологічному впливі. Коучами виступили фтизіатр і психолог, формат тренінгу: короткі лекції, інтерактивні завдання, рольові ігри, дискусія і робота в підгрупах.

Результати дотренінгового опитування вказали на низький рівень обізнаності медичних працівників щодо шляхів передачі інфекції та ризику інфікування. Майже половина з лікарів зізналися, що бояться інфікуватися від пацієнтів із ТБ і поставити під загрозу свої сім'ї. Приблизно 96% з опитаних вважають, що ТБ – це не вина пацієнта, але він винен у прогресуванні хвороби через вживання алкоголю і зневагу режиму прийому ЛЗ.

Як виявилось, значна кількість медичних працівників ніколи не проходили додаткового навчання або тренінгів, що також веде до самостигматизації та розвитку застарілого уявлення про захворювання.

Основними темами тренінгу були: природа і механізм стигми; розвінчання міфів про ТБ; інфекційний контроль і алкогольна залежність; правильне інтерв'ювання пацієнта й техніки ефективної комунікації; проблеми професійного вигорання.

Попередні результати посттренінгового опитування (через 3 міс) вказують, що рівень знань про шляхи передачі та поширення інфекції підвищився на 50%, рівень самостигми знизився на 30%. Водночас рівень стигматизації по відношенню до пацієнтів з алкогольною залежністю залишився колишнім. Це свідчить про ефективність подібних форматів навчання, але вони мають бути постійними і довгостроковими. Крім цього, необхідно корегувати ставлення медичних працівників первинної ланки до пацієнтів з алкогольною та наркотичною залежністю.

Масштаби боротьби з глобальною епідемією ТБ вимагають сьогодні термінових та ефективних дій. Саме це й демонструє Глобальний план ВООЗ, розроблений на найближче десятиліття. Симпозіум, який вже став знаковою подією, є платформою, що надає можливість визначити перспективи для подальшого – більш широкого впровадження нових підходів у лікуванні ТБ. Значущі зміни, які відбулися в рекомендаціях ВООЗ за останні два роки, і очікувані в поточному році, можна назвати справжнім проривом у тактиці ведення пацієнтів із ТБ. Є всі підстави вважати це початком викорінення цієї інфекції, тоді оцінювати ефективність нових програм можна буде в найближчому майбутньому.

Підготувала **Ірина Чумак**

СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів, якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

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

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

Діти. Безпечність та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком до 18 років ще не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази I та фази IIa. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

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

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



Проблемні питання призначення сучасних схем лікування мультирезистентного туберкульозу: профілі резистентності та ризик відриву від лікування

Резолюція Експертної ради (дистанційна нарада, 9 квітня 2020 р., м. Київ)

Передумовами для проведення Експертної ради «Проблемні питання призначення сучасних схем лікування мультирезистентного туберкульозу: профілі резистентності та ризик відриву від лікування» із залученням локальних і національних експертів в області лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) є гостра необхідність у виявленні проблем із призначенням терапевтичних схем із допомогою сучасних високоефективних протитуберкульозних засобів (ПТЗ). Складнощі в їх призначенні через профіль резистентності або високий ризик відриву від лікування створює серйозну проблему для пацієнтів та становить загрозу для здійснення сучасних програм лікування МРТБ.

Як зазначено в останніх міжнародних рекомендаціях (ВООЗ, 2019), раціональна схема терапії МРТБ має включати не менше 4 ефективних ПТЗ в інтенсивну фазу лікування для досягнення його успіху. Відсутність можливості забезпечити пацієнта необхідною кількістю ефективних лікарських засобів (ЛЗ) унаслідок профілю резистентності не тільки асоціюється з низькою ефективністю лікування або її повною відсутністю, але й веде до розвитку резистентності до ефективних засобів у схемі. Своєю чергою, відрив від лікування значуще підвищує ризик розвитку резистентності до нових високоефективних ПТЗ.

Хоча імплементація нових рекомендацій ВООЗ щодо лікування МРТБ та реформа системи охорони здоров'я, зокрема фтизіатричної служби України, направлені на запровадження нових режимів терапії із сучасними високоефективними ЛЗ, але питання розвитку резистентності до нових ЛЗ через їх недоцільне призначення в неефективних схемах та відрив від лікування все ще залишається невирішеним.

Цілі й завдання зустрічі

- ✓ Визначити профіль резистентності до основних ЛЗ 2-ї лінії лікування та доцільні схеми до отримання результатів тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ).
- ✓ Визначити головні труднощі в призначенні сучасних схем лікування МРТБ.
- ✓ Обговорити та узагальнити досвід щодо відривів від лікування МРТБ за допомогою сучасних схем та підходів до терапії в пацієнтів групи високого ризику відриву.
- ✓ Сформувати алгоритм категоризації пацієнтів групи високого ризику відриву від лікування та визначити доцільні схеми лікування цієї когорти хворих.

У ході засідання Експертної ради була проведена експертна оцінка ситуації в семи регіонах України з найвищими показниками захворюваності на ТБ, високим рівнем резистентних форм та відривів від лікування. Під час обговорення експерти визначили основні питання, які

впливають на швидкість та ефективність надання високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із МРТБ, а також розглянули основні можливості зниження ризику відривів від лікування, що особливо важливо при призначенні ефективних схем лікування МРТБ сучасними протитуберкульозними препаратами. Незважаючи на необхідність ретельного аналізу профілю резистентності, не менш важливим, як наголосили експерти, є налагодження системи транспортування зразків для визначення резистентності та безперебійності поставки в регіони всіх необхідних протитуберкульозних препаратів 2-ї лінії терапії для складання ефективної схеми лікування. Дуже актуальним є також безперебійне забезпечення бактеріологічних лабораторій протитуберкульозних закладів витратними матеріалами для проведення ТМЧ. Адже для успішного лікування МРТБ спочатку необхідно отримати результати згаданого тесту до всіх протитуберкульозних препаратів, які будуть використані в схемі. Також пацієнти з МРТБ потребують постійного супроводу, починаючи зі стаціонарного етапу лікування в закладах охорони здоров'я (медичними працівниками) і закінчуючи соціальним супроводом на амбулаторному етапі за підтримки неурядових організацій. Супровід мають забезпечувати в повному обсязі кваліфіковані працівники задля зниження ризику відриву від терапії та кращого контролю ефективності й безпеки лікування.

Основні рекомендації експертів

1. Актуалізація даних щодо профілю резистентності потребує налагодження системи транспортування зразків.
2. Дуже важливим є впровадження сучасних методів діагностики, які дають можливість у короткий термін отримати результати ТМЧ до початку лікування стійких форм ТБ.
3. Стандартизація режимів лікування МРТБ до отримання результатів ТМЧ можлива за умови наявності актуальних даних щодо профілю резистентності в регіоні та всіх необхідних ПТЗ 2-ї лінії терапії в медичному закладі, де ця схема буде призначена.
4. Визначення ризику відриву від лікування до початку терапії є необхідною

передумовою призначення ефективних схем лікування із сучасними ПТЗ.

5. Для категоризації груп ризику відриву рекомендована розробка єдиного алгоритму, який застосовуватиметься при першому зверненні пацієнта з підозрою на ТБ і включатиме обов'язкове скринінгове анкетування та окрему консультацію фтизіатра з можливим залученням психолога для визначення прихильності пацієнта до лікування.

6. Хворі на МРТБ, передусім із групи ризику щодо відриву від лікування, потребують постійного супроводу на всіх етапах терапії.

7. Призначення нових високоефективних ПТЗ у складі стандартизованих режимів лікування МРТБ до отримання результатів ТМЧ є доцільним, однак має враховувати наступне:

- відсутні дані щодо високої поширеності випадків резистентності до цього засобу в регіоні;
- пацієнт, якому призначається ця схема, не належить або до групи ризику відриву, або на період лікування будуть ужиті всі необхідні заходи супроводу задля мінімізації цього ризику;
- після отримання результатів ТМЧ схема може бути скоригована, а малоефективні засоби замінені більш ефективними.

Склад Ради експертів:

- Н.В. Гранкіна** – медичний директор, КНП «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро
- С.В. Єсипенко** – головний лікар, КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради, м. Одеса
- Н.М. Боровок** – завідувачка фтизіатричного відділення № 3, КНП «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» Харківської обласної ради, м. Харків
- Н.М. Кліменко** – завідувачка легеневим відділенням № 2, КНП «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» Краматорської міської ради, м. Краматорськ
- А.І. Пирог** – медичний директор, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя
- В.В. Шукатка** – завідувач МРТБ відділенням, КНП КОР «Київський обласний фтизіатричний центр», м. Боярка Київської області
- Г.В. Коваль** – медичний директор, КНП «Фтизіопульмонологічний медичний центр» Херсонської обласної ради, м. Херсон

СР-157235

Алергія під контролем: сучасні антигістамінні препарати в лікуванні алергічного риніту

3-5 квітня 2020 р. відбувся I Міжнародний конгрес «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я нації», який через пандемію COVID-19 був проведений в онлайн-форматі з трансляцією на всі регіони України. До заходу долучилася величезна кількість лікарів, які отримали можливість прослухати виступи провідних міжнародних фахівців з Іспанії, Польщі, Нідерландів та Словенії, а також вітчизняних опініон-лідерів. Представлені на конгресі доповіді та майстер-класи охопили різні галузі медицини. Особлива увага була приділена алергічним захворюванням (АЗ), зокрема алергічному риніту (АР), і передусім – вибору оптимальної тактики лікування, оскільки в реальній клінічній практиці нерідко трапляються помилки саме при призначенні відповідних лікарських препаратів.



Пропонуємо вашій увазі одну з доповідей щодо призначення антигістамінних препаратів (АГП) у терапії АЗ, представлену заступницею керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», доктором медичних наук Інною Володимирівною Гогунською.

— Збільшення поширеності АЗ у країнах із високим економічним рівнем триває вже понад 50 років, і вже через 3-5 років ми можемо зіткнутися з епідемією АЗ, оскільки на сьогодні сенситілізація до одного і більше алергену спостерігається в 40-50% дітей шкільного віку, а на АР страждає 10-30% населення.

Згідно з усіма міжнародними рекомендаціями, у тому числі ARIA (BOO3), першою лінією терапії АР і хронічної кропив'янки є АГП II-го покоління (АГП-II) завдяки відсутності побічних ефектів (ПЕ), характерних для АГП I-го покоління (АГП-I). Але, на жаль, у рутинній клінічній практиці досі пацієнтам призначають АГП-I, незважаючи на їхню небезпеку і незадовільну ефективність. Бувають також випадки самостійного їх прийому пацієнтами протягом тривалого часу, що ставить під сумнів доцільність безрецептурного відпуску цих лікарських засобів.

Механізм дії АГП

АГП — це велика група препаратів, дія яких реалізується завдяки взаємодії з гістаміном — медіатором алергічних реакцій негайного типу, які вже понад 70 років використовують у симптоматичному лікуванні різних АЗ.

Останні 50 років традиційно вважалося, що АГП є антагоністами H_1 -рецепторів, проте цей термін є застарілим і не відображає точного механізму дії цих препаратів. Сьогодні йдеться про те, що АГП працюють як зворотні агоністи, які стабілізують неактивну

конформацію H_1 -рецепторів, зміщуючи рівновагу на користь неактивного стану.

АГП — це найбільший клас препаратів, що застосовують у лікуванні АЗ. Сьогодні на світовому фармацевтичному ринку присутні понад 45 найменувань АГП-I і АГП-II. Чим же вони різняться? АГП-I характеризуються вільним проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і заповненням H_1 -рецепторів, розташованих на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів по всій центральній нервовій системі (ЦНС). Саме з цієї особливості пов'язаний негативний ефект АГП-I, який перевищує потенційну користь, особливо при тривалому застосуванні.

Ризики, пов'язані з H_1 -АГП-I: позиційний документ GA²LEN

H_1 -АГП-I:

- зменшують фазу швидкого сну;
- погіршують навчання та знижують ефективність праці;
- збільшують ризики авіакатастроф і дорожньо-транспортних пригод у разі керування літаком або автомобілем людиною, яка приймає ці препарати;
- асоційовані з випадками смерті внаслідок випадкового або навмисного передозування у немовлят та дітей раннього віку;
- використовуються деякими особами різного віку для здійснення суїциду;
- іноді проявляють кардіотоксичність у разі передозування.

Широкий спектр і значна кількість ПЕ АГП-I з боку різних органів і систем пов'язані з антимускариною, антисеротоніноюю і анти- α -адренергічною дією (рис.). Незважаючи на те що ці ПЕ добре відомі і значуще знижують якість життя, АГП-I багатьма лікарями і пацієнтами сприймаються як безпечні внаслідок багаторічної історії застосування, що категорично неправильно, до того ж коли в арсеналі практикуючого фахівця є сучасні та безпечні АГП-II.

Розподіл АГП залежно від седативного ефекту

АГП-II не проникають крізь ГЕБ, відповідно, вони позбавлені недоліків, характерних для АГП I-го покоління. Це було підтверджено за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) і показано, що ступінь окупації H_1 -рецепторів у ЦНС (H_1RO) може бути безпосередньо пов'язана з впливом на її функцію. За допомогою ПЕТ залежності від H_1RO усі АГП було розділено на:

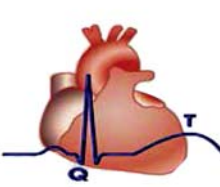
- неседативні (<20%);
- менш седативні (20-50%);
- седативні ($\geq 50\%$).

Наприклад, у препараті кетотифен ступінь окупації H_1 -рецепторів ЦНС сягає понад 80%, що зумовлює виражені ПЕ на тлі його застосування. Але, незважаючи на цей очевидний факт, деякі фахівці продовжують активно призначати цей препарат, зокрема і в педіатричній практиці. Це неприпустимо з огляду на наявність неседативних АГП, таких як біластин і олопатадин, які не проникають крізь ГЕБ, і H_1RO у них становить 0%.

Варто наголосити, що біластин вигідно відрізняється і на фоні інших АГП-II, які мають здатність нехай незначного, але проникнення крізь ГЕБ. Так, у дезлоратадину і лоратадину, які належать до АГП-II, H_1RO дорівнює 10% і 7% відповідно, що стає причиною седативного ефекту і сонливості при їх застосуванні. Це має неабияке значення в разі необхідності призначення подвійної дози препарату для досягнення швидкого ефекту або купірування тяжких проявів захворювання.

Різна ступінь проникнення крізь ГЕБ і окупація H_1 -рецепторів у різних препаратів АГП залежать від низки факторів. Деякі речовини АГП-II потрапляють до ЦНС унаслідок мозкового кровообігу і пасивно переносяться в ендотелій ГЕБ. Однак, будучи субстратами gP, вони активно транспортуються ретроградно до мозкового кровообігу, і мінімальна кількість зв'язується з H_1 -рецепторами в мозку. Коли препарати не є субстратами gP (наприклад, АГП-I), вони потрапляють у мозковий кровообіг, проникають крізь ГЕБ і не видаляються з ЦНС, тісно зв'язуючись із H_1 -рецепторами в мозку, та спричинюють свою побічну дію. Проте рівень вкладу Р-глікопротеїну в здатність проникнення препаратів в мозок відрізняється залежно від хімічної структури молекули. Крім цього в процес проникнення речовини крізь ГЕБ залучені такі показники, як гідрофобність, молекулярна маса, електричний заряд і багато інших чинників, зокрема ферменти цитохрому P450, енантиомери та інше. Примітно, що в разі пасивної дифузії ступінь проникнення крізь ГЕБ тим вища, чим нижча молекулярна маса.

Деякі лікарські засоби з молекулярною масою <400 Da можуть проникати крізь ГЕБ завдяки пасивній дифузії, що пояснює різний седативний потенціал в окремих представників АГП-II. Так, молекулярна маса дезлоратадину становить 310 Da, лоратадину — 388 Da, біластину — 463 Da. При цьому треба зазначити, що при збільшенні молекулярної

				
H_1 -гістамінові рецептори в ЦНС	Мускаринові рецептори	Серотонінові рецептори	α -адренорецептори	Іонні канали в серці
↓ увага; когнітивна здатність; навчання; пам'ять; психомоторні здібності ↑ порушення із сепцією або без такої	↑ сухість у роті ↑ затримка сечі ↑ синусова тахікардія	↑ апетит ↑ збільшення ваги	↑ запаморочення ↑ постуральна гіпотензія	↑ інтервалу QT ↑ шлуночкові аритмії

Simons FE et al. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec; 128(6):1139-1150.e4.

Рис. Побічні ефекти H_1 -АГП-I

Таблиця. Відмінності в клінічних профілях АГП-II						
Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективність щодо H ₁ -рецепторів	+++	+	++	+	++	+
Афінність до H ₂ /H ₃ -рецепторів	±	±	±	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	±	++	+++
t _{max} , год	1,3	1,0	3,0	1-3	0,9	1,0-1,5
t _{1/2β} , год	14,5	10,0	27,0	11-15	7,9	8,4
Показаний при алергічному ринокон'юнктивіті	✓	✓/х (деякі лікарські форми)	х	х	х	х
Показаний при АР	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Показаний при кропив'янці	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Застосування в педіатрії	х (проводяться дослідження)	✓ (діти 6-12 років)	✓ (діти у віці ≥1 рік)	✓ (діти у віці ≥3 роки)	✓ (діти у віці ≥2 роки)	✓ (діти у віці ≥2 роки)
Зміна дози за ниркової дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	З обережністю за тяжкої дисфункції	х	✓ (за помірної і тяжкої дисфункції)	х
Зміна дози за печінкової дисфункції	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої ниркової дисфункції)	х
Зміна дози в літніх пацієнтів	х	х (за нормальної ниркової функції)	Не зазначено	х	✓ (за супутньої помірної чи тяжкої дисфункції)	х
Взаємодія з їжею	✓ (приймати натщесерце)	х	х	Не зазначено	х	х
Застосування при вагітності та лактації	З обережністю	З обережністю	х	х	З обережністю	х
Клінічно значущі лікарські взаємодії	х	х	х	Так (антациди)	Малоймовірні (немає доступних даних)	Можливі (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	Не зазначено	З обережністю	х
Здатність керувати автомобілем, механізмами під час лікування (тобто відсутність седативного потенціалу)	✓	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	(з обережністю – можлива сонливість)	✓ (порушення малоймовірне)	✓ (перевірити реакцію на препарат перед водінням)	✓ (з обережністю – можлива сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає	Немає	Тяжка ниркова недостатність	Немає
Кількість властивостей АГП, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	9,5	6,5	6,5

Wang XY et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther Clin Risk Manag. 2016 Apr 13; 12:585-97

маси до 450 Да проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів. Таким чином, біластин має найменший ступінь дифузії та ймовірність проникнення крізь ГЕБ в порівнянні з дезлоратадином і лоратадином. Це обов'язково треба мати на увазі при виборі АГП для тривалого застосування, особливо за необхідності призначення більш високих доз, коли препарат накопичується в ЦНС. Так, під час розгляду залишкових явищ АГП на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду цих речовин у головному мозку приблизно вп'ятеро довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Звідси кумулятивний ефект і виражена седативна дія: порушення циркадного циклу сну й неспання, сонливість, порушення працездатності та уваги. Тому правильний вибір препарату забезпечує високий рівень якості життя пацієнта і хороший комплаєнс, оскільки більшість хворих на АЗ незадоволені результатами лікування.

Задоволеність пацієнтів лікуванням АР

Третина пацієнтів з АР незадоволені одержуваною терапією. З них 44% хотіли б більш швидкого полегшення симптомів, а 55% – тривалішої дії препарату. 2/3 хворих цікавляться найновішими препаратами для лікування алергії, які, можливо, були б ефективнішими і добре переносились, а 26% пацієнтів постійно шукають «свій» препарат, постійно їх змінюючи без рекомендацій лікаря. З точки зору еволюції розвитку АГП, біластин є найновішою молекулою, яку було синтезовано в 2010 р. – останньою з цієї групи препаратів. Таким чином, біластин – це найновіший АГП-II з найбільшою кількістю властивостей із тих, що, відповідно до міжнародних рекомендацій ARIA, мають бути в сучасного антигістамінного засобу. Експерти (Wang X.Y. et al., 2016) у своєму дослідженні визнали біластин відповідним критеріям ARIA.

Автори порівняли кілька АГП між собою, нараховуючи їм по 0,5 бала за кожну відповідність критеріям ARIA. У результаті біластин отримав 10 балів, фексофенадин – 9,5 бала, дезлоратадин, ебастин, левоцетиризин і лоратадин – по 6,5 бала, цетиризин – 6 балів (табл.). Згідно із зазначеними критеріями біластин має низку переваг:

- максимальна селективність H₁-рецепторів;
- не метаболізується в печінці, тому не взаємодіє з алкоголем, іншими лікарськими засобами, що дуже важливо для пацієнтів із супутньою патологією та при тривалому лікуванні алергічного захворювання;
- рекомендований при АР, кон'юнктивіті та кропив'янці;
- дозволений у педіатричній практиці;
- не потребує корекції дози при нирковій та печінковій недостатності, у літніх пацієнтів;
- не впливає на здатність керувати транспортним засобом і не має протипоказань.

При виборі найбільш оптимальних АГП-II необхідно враховувати багато факторів, зокрема безпеку та ефективність препарату, його вплив на психомоторні функції, наявність седативного ефекту. І як показали результати численних досліджень, біластин є кращим вибором завдяки своїй ефективності, безпеці, придатності для різних популяцій пацієнтів і відсутності седації. Згідно з алгоритмом вибору АГП-II на підставі профілю пацієнта біластин може бути рекомендований пацієнтам із супутньою патологією, у разі порушення функції нирок або печінки, а також особам, професійна діяльність яких потребує високого рівня концентрації уваги. За висновком експертів ARIA, біластин, завдяки своїм фармакологічним особливостям, результативності, безпеці та фармакодинамічним

властивостям, відповідає критеріям EAACI/ARIA щодо лікарських засобів, які застосовуються в терапії АР.

Оригінальним препаратом біластину на фармацевтичному ринку України є Ніксар®. Він добре себе зарекомендував і відповідає всім критеріям вибору оптимального АГП, який дає можливість взяти під контроль найпоширеніші АЗ.

Ніксар® – оригінальний препарат біластину

- Відповідає вимогам ARIA і CONGA щодо сучасних АГП.
- Високоселективний щодо H₁-рецепторів.
- Ефективний для симптоматичного лікування АР, кон'юнктивіту і кропив'янки, що було доведено в ході низки клінічних досліджень.
- Швидке купірування симптомів – уже через 1 год, тривалий період дії – 24 год, що дає можливість використовувати його всього 1 раз на добу, тим самим підвищуючи прихильність пацієнтів до лікування.
- Не має седативної дії, негативного впливу на когнітивні функції та здатність керувати транспортом.
- Відсутні лікарські взаємодії.
- Можна застосовувати в дітей і літніх пацієнтів із супутньою патологією.

Підготувала Ірина Чумак

І МІЖНАРОДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ФОРУМ З ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ: практичні аспекти застосування світових рекомендацій

Внаслідок особливої чутливості до впливу факторів довкілля дихальна система є однією з найвразливіших в організмі людини. Це зумовлює високий рівень захворюваності та інвалідизації, асоційованої з респіраторною патологією. Так, гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів (ДШ) – одна з трьох основних причин смерті та втрати працездатності як серед дитячої, так і серед дорослої популяції, а бронхіальна астма (БА) є найпоширенішим хронічним захворюванням, що маніфестує в дитинстві та вражає 14% дітей в усьому світі. У зв'язку з регулярним оновленням Глобальних рекомендацій з лікування обов'язковою умовою належного ведення пацієнтів із захворюваннями ДШ є безперервне навчання лікарів. Одним із науково-освітніх заходів, який дав можливість спеціалістам із різних сфер медицини поглибити свої знання щодо особливостей інгаляційного лікування респіраторної патології, став І МІЖНАРОДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ФОРУМ З ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ за участю топових експертів із пульмонології, алергології та педіатрії. Захід було проведено у форматі онлайн через ситуацію, що склалася внаслідок пандемії SARS-CoV-2. Форум був організований Асоціацією безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Міжнародної фармацевтичної корпорації «Юрія-Фарм», медіапартнером виступив журнал «Астма та алергія». Він об'єднав фахівців не лише з України, але й з Молдови, Узбекистану, Таджикистану, Грузії, Азербайджану та Киргизстану. Найкращим підтвердженням успіху заходу, його актуальності та зацікавленості аудиторії є кількість переглядів, яка сягнула 10 тис протягом 2 тиж після проведення форуму.

Знаковим можна вважати факт, що форум проходив 1 червня, у Міжнародний день захисту дітей, тому акцент у виступах був зроблений на ведення саме цієї найбільш уразливої когорти пацієнтів. Модератором заходу виступив провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ярослав Олександрович Дзюблік.



функціональну ознаку АР та БА – обмеження повітряного потоку. Ризик розвитку астми в пацієнтів з АР втричі вищий, ніж у пацієнтів з АД, але без АР; також важливо розуміти, що без адекватного лікування саме АР контроль над наявною БА неможливий (European Respiratory Society, 2017).

Риніт – найпоширеніше у світовій популяції серед усіх хронічних захворювань. Частота виникнення риніту в дітей становить 35-37%, з них 50% випадків – стають хронічними. Риніт негативно впливає на якість життя пацієнтів та асоційований з високими прямими й непрямыми витратами, що робить його значущим соціально-економічним тягарем. Міжнародна класифікація ринітів (табл. 1) включає низку захворювань, з яких лише АР детально охарактеризований в послідовних версіях міжнародних програм ARIA (2016) та ICAR (2018) (ARIA 2008; ARIA 2010; ARIA 2016; Bousquet J. et al., 2015).

У масштабному шведському дослідженні BAMSE, яке включило 2916 дітей з алергічною патологією, оцінювали частоту АЗ у дітей від народження й до 12 років та простежували розвиток коморбідності АР, БА та АД. Було встановлено, що майже в 60% спостережуваних у віці 12 років було наявне одне із захворювань або їх комбінація (Ballardini N. et al., 2012).

Згідно з результатами власних досліджень, які велися в Київському регіоні в період із 2017 по 2019 рік, у дітей перших 6 років життя частота АР становила 50,8%, з них АР із повторними епізодами бронхообструкції (підозра на БА) – 27,4%, поєднання АР та БА – 23,9%; загальна коморбідність АР з повторним обструктивним бронхітом та діагностованою БА – 51,2%, поєднання АР з АД зазначено в 19% випадків, а комбінація усіх трьох патологій – у 10%. Дані про поширеність симптомів АР, за результатами програми ISAAC, представлені в таблиці 2.

Результати досліджень, як власного, так і BAMSE, показали, що в 70-80% дітей БА маніфестує в перші 5-6 років життя, у 15-20% – на 1-му році життя. При цьому асоціація БА з АР та/або АД спостерігалася в 38% випадків у дітей віком до 1 року та в 67% – до 12 років (Ballardini N. et al., 2012).

Рання діагностика та контроль симптомів АР є невід'ємною складовою успішного контролю інших АЗ, зокрема БА та АД. Діагностика ринітів включає (Hellings et al., 2017):

1. Збір анамнезу та фізикальне обстеження.
2. Риноскопію – обов'язкова для всіх лікарів первинного контакту.
3. Активний пошук додаткових проявів: «алергічний салют», «алергічне обличчя».
4. Алергологічну діагностику, у тому числі сучасну: шкірні прик-тести, специфічні IgE, провокаційні проби з алергенами.
5. За наявності симптомів зниження слуху – тимпанометрію, акустичну імпедансометрію.
6. Комп'ютерну томографію (КТ) приносних синусів (за показами).
7. Ендоскопію носоглотки (за показами).
8. Назальний мукоциліарний кліренс і вміст NO в слизовій носа.
9. Полісомнографію за підозри на синдром обструктивного апное сну.
10. Консультацію сурдолога, ендокринолога.
11. Цитологію мазків слизової носа.
12. Вміст еозинофілів та загального IgE в сироватці крові.
13. Рівень показників функції зовнішнього дихання, тести з бронхолітиком та фізичним навантаженням.

Наступним кроком після встановлення діагнозу АР є підбір оптимальної лікувальної тактики.

Доповідка наголосила, що головною метою терапії є полегшення симптомів захворювання. Лікування АР має призначатися вже на етапі первинного контакту з пацієнтом. Воно включає:

- обмеження контакту з патогенетично значимими алергенами та іншими тригерами;
- пробну патогенетичну терапію;
- навчання пацієнта та його батьків;
- алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ).

Останній пункт потребує направлення до алерголога, але перші три абсолютно доступні й для лікарів загальної практики – сімейної медицини. Варіанти пробної терапії на етапі первинного контакту з хворим на АР згідно з рекомендаціями ARIA відображені в таблиці 3.

Оскільки хворі на АР найчастіше скаржаться на закладеність носа, необхідно обрати засіб, який буде ефективно та безпечно відновлювати носове дихання. Це передусім важливо в дітей, в яких порушення носового дихання не лише погіршує щоденну якість життя, але й загрожує розвитком віддалених ускладнень, зокрема зниженням когнітивної функції (Lack G. et al., 2001).

Найчастіше використовують деконгестанти, однак профіль безпеки цих препаратів характеризується ризиком виникнення низки небажаних реакцій, таких як сухість слизових оболонок, синдром «рикошета» та отруєння,

Таблиця 1. Міжнародна класифікація ринітів (ICAR, 2018)

Алергічний	Інфекційний	Інші форми ринітів (неалергічні, неімунні)	Як симптом системних захворювань (неалергічних)
Сезонний: • інтермітуючий • персистуючий Цілорічний: • інтермітуючий • персистуючий Професійний Локальний	Гострий Хронічний: • специфічний • неспецифічний	• Ідіопатичний • Неалергічний з еозинофілією (NARES) • Медикаментозний (β-блокатори, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП, топічні деконгестанти, оральні контрацептиви) • Вегетативний (реакція на антихолінергіки) • Атрофічний • Неопластичний • Харчовий (алкоголь, спеції) • Унаслідок впливу ірритантів • Унаслідок впливу емоційних факторів • Унаслідок зміни погоди • Через анатомічні дефекти	• Первинна мукоциліарна недостатність • Муковісцидоз • Синдром Юнга (обструктивна азооспермія) • Первинна циліарна дискінезія (синдром Картагенера) • Імунодефіцити (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангітом, саркоїдоз) • Гормональні зміни (вагітність, гіпотиреоз, сеньільний риніт)

За ступенем тяжкості

- Легкий – у пацієнта слабо виражені симптоми риніту, сон і денна активність не порушені.
- Середньої тяжкості – симптоми риніту заважають роботі, навчанню, заняттям спортом, сну.
- Тяжкий – симптоми значуще погіршують якість життя, за відсутності терапії пацієнт не може працювати, навчатися, займатися спортом, його сон погіршується

Примітка. НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 2. Поширеність симптомів АР у дітей Київського регіону (за результатами програми ISAAC)

Симптоми	0-4 роки		6-7 років		13-14 років		15-17 років	
	Усього (n=982)	%	Усього (n=982)	%	Усього (n=982)	%	Усього (n=982)	%
Чхання, закладеність носа, свербіж у носі за життя	257	26,1	304	25,4	355	31,7	300	35,9
Дані симптоми за останні 12 міс	203	20,6	264	22,05	288	25,8	248	29,7
Проблеми носа зі сльозоточною і свербжею очей	105	10,7	131	10,9	139	12,4	146	17,5
Діагностований АР	166	16,9	253	21,1	210	18,8	192	23,02

Таблиця 3. Рекомендації ARIA 2016-2018 з лікування АР

Легкий інтермітуючий перебіг	Інтермітуючий перебіг середньої тяжкості / тяжкий	Легкий персистуючий перебіг	Персистуючий перебіг середньої тяжкості / тяжкий
Інтраназальні глюкокортикостероїди			
Кромони (при алергічному ринокон'юнктивіті)			
Блокатори лейкотрієнових рецепторів			
Неседативні H ₁ -антигістамінні			
Інтраназальні (<3-5 днів) або оральні деконгестанти			
Елімінація алергена, у тому числі ірігацино-елімінаційна терапія			
АСІТ			

особливо в дітей раннього віку. За даними відділення токсикології НДСЛ «Охматдит», назальні деконгестанти посідають 3-є місце в структурі дитячих отруєнь (Пухлик С.М., 2012; Пухлик С.М., 2008).

Найбільш дієвою та ефективною альтернативою назальних деконгестантів є елімінаційно-іригаційна терапія гіпертонічними сольовими розчинами. Внаслідок осмотичного впливу на слизову носа вони зменшують набряк, відновлюють носове дихання та зменшують локальні прояви запалення. Цей вид терапії високоефективний не лише при АР, але й при інших ринітах, навіть якщо механізм розвитку невідомий.

Перспективним є застосування гіпертонічних розчинів у комбінації з речовинами, які б посилювали властивості перших, впливаючи на інші ланки патогенезу. У даному аспекті все більше уваги приділяється гіалурановій кислоті (ГК), яка є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу та відіграє важливу роль у процесах проліферації та міграції клітин (Охотнікова О.М., 2018). Механізм дії ГК полягає в тому, що вона з перших годин після пошкодження зв'язується з фібриною сіткою, формуючи перехідний матрикс. Указана речовина має високі гідрофільні властивості, завдяки яким на пошкодженій поверхні формується вологе середовище, посилюється міграція фібробластів, проліферація епітеліальних клітин і відновлюються пошкоджені тканини.

Вдосконалений гіпертонічний розчин, який поєднує в собі ГК і 3% хлорид натрію, представлений на ринку України міжнародною спеціалізованою фармацевтичною корпорацією «Юрія-Фарм» (м. Київ, Україна) під торговою назвою LORDE® hyal. Продукт дозволений для використання у дітей від народження. LORDE® hyal є ефективним для іригаційно-елімінаційної терапії, рекомендованою АRIA, оскільки впливає на безліч ланок патогенезу риніту. Так, при проведенні досліджень ефективності застосування комбінації ГК із 3% хлоридом натрію в якості іригаційної терапії було продемонстровано, що таке лікування:

- зменшує набряк і полегшує дихання завдяки осмотичному впливу (Rayahin J.E., et al., 2015);
- пригнічує запалення шляхом інгібування продукції протизапальних медіаторів;
- покращує мукоциліарний кліренс унаслідок виведення з носа пилу та алергенів (Gelardi M. et al., 2013);
- посилює процеси репарації (Gouteva I. et al., 2014).

Наприкінці доповіді Олена Миколаївна акцентувала увагу на тому, що слизова оболонка носа в немовлят потребує особливого щоденного догляду не лише в разі захворювання. Це пояснюється анатомо-фізіологічними особливостями будови ДШ, нездатністю малюків самостійно очищувати носові ходи та частими зригуваннями після годування, які зумовлюють подразнення слизової носа та носоглотки внаслідок потрапляння кислого вмісту шлунка, що призводить до утруднення носового дихання [16]. Для полегшення цього симптому прийнято застосовувати ізотонічні засоби, суттєвим недоліком яких є невелика тривалість дії, адже вони звожують слизову лише в момент крапування. Застосування ГК дає можливість досягти тривалого зволоження, що покращує мукоциліарний кліренс, запобігає адгезії вірусів, бактерій та алергенів і сприяє процесам репарації та регенерації, які відбуваються постійно навіть за відсутності захворювань.

NASISOFT, який є по суті розчином ГК, може застосовуватися для щоденного догляду та профілактики захворювань носа в дітей починаючи з 1-го дня життя.



Особливості ведення гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом стали темою доповіді заступниці директора з наукової роботи Міжнародного центру молекулярної алергології (м. Ташкент, Узбекистан), доктора медичних наук Гульнари Сулейманівни Джамбекової.

У загальній популяції на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) припадає більш як 90% усієї інфекційної патології та не менше 70% загальної захворюваності. Щороку на ГРЗ хворіє 500 млн людей, 2 млн з яких гине. У 80% випадків причиною цих захворювань є віруси. Діти з алергічними захворюваннями хворіють на ГРВІ ще частіше, при цьому перебіг захворювань зазвичай затяжний, погано піддається терапії звичними схемами лікування, протікає важче, ніж у пацієнтів із необтяженим алергологічним анамнезом і часто супроводжується розвитком ускладнень (Зайцев А.А., 2009; Ciprandi G. et al., 2006).

Спікерка зазначила, що прослідковується зв'язок між ГРВІ та ризиком розвитку БА. Так, у дослідженні Inoue та співавт. було виявлено, що частота епізодів ГРВІ в 1-й рік життя асоційована з підвищеним ризиком виникнення БА у віці 7 років. Одним із предикторів розвитку БА в майбутньому можуть бути вірус-індуковані епізоди свистячого дихання, так званого візінгу (Inoue Y., Shimojo N., 2013).

У 2008 р. робоча група Європейської респіраторної спілки (ERS) виділила (Brand P.L. et al., 2008):

- «епізодичний візінг, викликаний вірусами», який виникає лише в епізоди ГРВІ;
- «рецидивуючий візінг, викликаний багатьма тригерами» — симптоми виникають не лише при ГРВІ, але й під впливом інгаляційних, харчових алергенів, зміни погоди, фізичних та емоційних навантажень.

У подальшому ERS було ініційовано низку додаткових досліджень, у ході яких було виявлено:

- на тлі ГРВІ візінг і кашель виникали в більшості дітей протягом перших трьох років життя, кожна 3-тя дитина мала хоча б 1 епізод візінгу на 1-му році життя (Eber E. et al., 2013);
- ГРВІ грають роль тригера бронхіальної обструкції в 60% дошкільнят (Martinez F.D. et al., 2013);
- епізоди бронхіальної обструкції продовжувалися в 40% дітей шкільного віку, що було асоційовано з екземою, сімейним анамнезом БА і підвищенням рівня IgE (Lasso-Pirot A. et al., 2015).

Однак синдром візінгу в дітей дошкільного віку не є єдиним предиктором БА і може бути проявом інших захворювань. Критерії, за якими можна виявити дітей, схильних до розвитку астми, відображені в таблиці 4 (Tenero L. et al., 2016).

Відповідно до консенсусу WAO-ARIA-GA²LEN з молекулярної діагностики алергії чутливість до певних молекул (табл. 5) також підвищує ризик виникнення БА (Canonica G.W. et al., 2013).

Таблиця 4. Критерії розвитку БА в дітей дошкільного віку	
Основні	Додаткові
≥4 епізоди візінгу протягом року	• Сімейний анамнез екземи або БА • Сенсibiliзація до аероалергенів • Візінг, не пов'язаний з ГРВІ • Еозинофілія

Таблиця 5. Молекули-предиктори БА	
Кліщі домашнього пилу Der. Pteronys: Der p1/ Der p23	Рослини Береза: Bet v1 Кипарис: Cup a1 Японський кедр: Cry j1 Олива: Ole e 1 Платан: Pla a1 Тимофіївка: Phl p1, Phl p 5 Амброзія: Amb a1 Полін: Art v 1/Art v3 Настінниця: Par j2 Курай (солянка): Sal k1
Тварини Кішка: Fel d1 Собака: Can f1 Миша: Mus m1	
Цвіль Alt. alternate: Alt a1/Alt a6 Asp. fumigatus: Asp f1/Asp f6	

Рецидивуючі респіраторні інфекції верхніх та нижніх ДШ, які супроводжуються прийомом антибіотиків (АБ), підвищують ризик виникнення АЗ (АР і БА), що необхідно враховувати при виборі лікування дітей з ГРВІ (Tiago Bittencourt de Oliveira et al., 2020). Гульнара Сулейманівна підкреслила важливість пояснення батькам етіологічних чинників ГРВІ та небезпеки, яка криється за призначенням АБ без достатніх на те підстав.

Безумовними перевагами локальних та інгаляційних препаратів у лікуванні ГРВІ в дітей вважають такі:

- місцева дія, яка мінімізує системні побічні ефекти;
- відсутні допоміжні речовини й барвники, які можуть спровокувати алергічні реакції;
- ліки потрапляють безпосередньо у вогнище захворювання та діють відразу.

Вибір противірусного препарату залежить від рівня ураження ДШ. Так, при ринофарингіті доцільно використовувати інтраназальні лікарські засоби, які мають противірусний і протилергічний ефект. Таким препаратом є амінокапронова кислота (АКК®). Ця речовина блокує на ранніх етапах взаємодію вірусу з чутливими клітинами, пригнічує протеолітичний процесинг гемаглютиніну, інгібує протеолітичну активність вірусу грипу. Клінічна ефективність препарату підтверджена результатами дослідження Лозицького та співавт., які вивчали вплив препарату на частоту ГРВІ у часто хворіючих дітей віком 3-6 років (>6 ГРВІ на рік). Дітям було призначено 2 двотижневі курси АКК® інтраназально: перший — у вересні, а другий — у період епідеміологічного підйому захворюваності на грип. У результаті частота ГРВІ в досліджуваній групі скоротилася на 60%, а середня тривалість епізоду захворювання — на 2,7 дня, причому

епідеміологічна ефективність, згідно з даними досліджень, зберігалася протягом 4 місяців (Гридіна Т.Л., 2010).

При гострому бронхіті, який є найбільш поширеною причиною нераціонального застосування АБ у педіатричній практиці, доцільно призначити місцевий антимікробний препарат, який матиме не лише широкий бактерицидний, але й віруліцидний спектр дії. Таким препаратом є Декасан® виробництва корпорації «Юрія-Фарм». Доповідач зауважила, що Декасан® завоював велику прихильність серед медичної спільноти завдяки широті спектра дії та низькому ризику розвитку побічних реакцій. Ці переваги допомагають запобігти приєднанню вторинної інфекції в дітей з бронхітом, у тому числі і в імунокомпрометованих осіб, до яких належать і діти зі схильністю до алергій. Механізм дії активної діючої речовини препарату — декаметоксину полягає у зв'язуванні з ліпідами суперкапсиду і порушенні цілісності мікроорганізму.

Рандомізоване відкрите порівняльне дослідження з ефективності та безпеки препарату Декасан® проводилося на базі ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро). У дослідження були включені 146 пацієнтів віком 12–18 років із підтвердженим діагнозом інфекційного загострення хронічного бронхіту, типовою перкуторною та аускультативною картиною та даними рентгенографії. Оцінку симптомів проводили під час 2-го (3–5-й день) та 3-го (10–14-й день) візиту. У результаті було виявлено, що додаткове призначення препарату Декасан® в контейнерах інгаляційно зменшує тривалість та тяжкість симптомів інтоксикації та катаральних симптомів у середньому на 2 дні, скорочує тривалість загострення на 1,6 дня. Застосування Декасану в іншому дослідженні продемонструвало можливість уникнення невинновданого призначення АБ у разі нетяжкого перебігу інфекційного загострення хронічного бронхіту (Гуменюк М.І., 2019).



У багатьох пацієнтів виникають труднощі з використанням інгаляторів, що призводить до неправильного розподілу лікарського засобу в ДШ, необґрунтованого збільшення об'єму терапії, появи побічних реакцій та підвищення вартості лікування. З практичними аспектами небулайзерної терапії ознайомила присутніх науковий керівник відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Олена Олександрівна Речкіна.

Небулайзер представляє собою інгаляційний пристрій для розпилення лікарських речовин, який дає можливість отримати дрібнодисперсний аерозоль з оптимальним розміром частинок від 0,5 до 5 мкм, які легко проникають у дрібні бронхи, бронхіоли та альвеоли.

Головним параметром ефективності інгаляційного пристрою є легенева депозиція, яка може коливатися від 4 до 85% від обраної дози та залежить від:

1. Розміру частинок аерозолі.
2. Правильності техніки інгаляції.
3. Факторів із боку пацієнта (вік, анатомо-фізіологічні особливості ДШ).

Носова депозиція збільшується з віком: у дітей до 8 років у носовій порожнині осідає приблизно 13% аерозолі, а в дорослих цей показник становить уже 22%. Протипоказів до застосування небулайзерів небагато, але вони існують. Абсолютними протипоказаннями до використання небулайзера є легенева кровотеча, травматичний або спонтанний пневмоторакс, бульозна емфізема, серцева аритмія або тяжка серцева недостатність, тоді як гарячка не вважається протипоказом до небулайзерної терапії (Дубиніна В.П., 2005).

4. Типу інгаляційного пристрою.

Незважаючи на тривалий досвід використання небулайзерів у клінічній практиці, досі допускаються помилки, які роблять цей вид лікування неефективним. Передусім це стосується гігієни користування небулайзером. Лікар має

Продовження на стор. 24.

І МІЖНАРОДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ФОРУМ З ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ: практичні аспекти застосування світових рекомендацій

Продовження. Початок на стор. 22.

пояснювати пацієнту, що пристрій може бути забруднений патогенними мікроорганізмами. У домашніх умовах небулайзери потрібно очищати після кожної процедури та використовувати для інгаляцій одноразові контейнери. Якщо для небулізації призначено суміш розчинів, її необхідно використати протягом 30 хв після приготування, а відкрита небула придатна до інгаляції не довше 12 год: ранок – вечір; вечір – ранок (Douglas S. Gardenhire et al., 2017).

Спікерка наголосила на тому, що важливий момент небулайзерної терапії пов'язаний з використанням інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). Регулярне використання ІКС для лікування БА та бронхообструктивного синдрому (БОС) не призводить до звикання та побічних реакцій, характерних для системних стероїдів. Ці препарати не потрібно відмінювати поступово або в першу чергу: синдрому відміни при використанні ІКС не буває.

До того ж усі світові респіраторні спілки (GINA, Asthma and Allergy Foundation of America, European Lung Foundation, British Thoracic Society – BTS, World Allergy Organization – WAO), Центр контролю захворювань США (CDC), BOOЗ та інші наголошують на необхідності постійної підтримувальної терапії БА, навіть в умовах пандемії, бо відміна ІКС може спровокувати потенційно гірші ризики для здоров'я, ніж COVID-19. Експерти Британської респіраторної спілки акцентували увагу на тому, що небулайзер не утворює вірус-вмісного аерозолу, оскільки краплинки аерозолу формуються від небулайзера, а не від пацієнта (BTS, 2020).

Аналогічний підхід до використання небулайзерної терапії застосовують і експерти NICE, коротка настанова з ведення пацієнтів із тяжкою БА в умовах пандемії COVID-19 включає наступні рекомендації для пацієнтів, їхніх батьків або опікунів:

1. Продовжити використання ІКС, тому що їх відміна може підвищити ризик загострення БА.
2. Немає жодних доказів того, що ІКС підвищують ризик зараження COVID-19.
3. Необхідно регулярно мити руки та очищувати маски, мундштуки та пристрої для вимірювання пікової швидкості видиху за допомогою миючого засобу або згідно з інструкцією виробника стосовно очищення.
4. Не ділитися своїми інгаляторами та пристроями ще з кимось.

Флютиказон (Небуфлюзон®) – це саме той ІКС, ефективність та безпека якого в пацієнтів із БА та БОС доведені не лише в ході клінічних досліджень, але й тривалим досвідом використання в умовах реальної клінічної практики. У рекомендованих для інгаляцій дозах Небуфлюзон® чинить потужну протизапальну дію на дихальну систему, що сприяє зменшенню симптоматики і частоти нападів астми. Пероральна біодоступність препарату – <1%, тому системна дія виражена мінімально, що робить його безпечним навіть для наймолодших пацієнтів.



Доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету (НМУ) ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук **Наталія Іванівна Сінчук** присвятила свою доповідь проблемі кашлю в дітей раннього віку.

За даними США, Британії та ERS, саме кашель є найчастішою причиною звернення пацієнтів або їхніх батьків до сімейного лікаря.

Це не окрема нозологія, а саме симптом, який може

супроводжувати десятки захворювань, і не обов'язково дихальної системи (рис. 1) (Таточенко В.К., 2008).

Щодо кашлю в дітей раннього віку, слід пам'ятати, що анатомо-фізіологічні особливості бронхіального дерева в цей період зумовлюють схильність до бронхіальної обструкції, в основі якої лежить набряк слизової.

Одним із проявів вірусного ураження нижніх ДШ у дітей до 2 років є бронхіоліт. Патогенез цього стану зумовлений поєднанням набряку стінки ДШ, посиленою секрецією слизу і порушенням кліренсу, що призводить до обструкції ДШ, зниження сатурації.

Клінічно бронхіоліт проявляється у вигляді швидкого розвитку дихальної недостатності за відсутності вираженої інтоксикації в дітей віком до 2 років. Фізикально реєструється задишка змішаного характеру з великою кількістю мілких вологих двосторонніх хрипів, ціаноз та відсутність реакції на бронхіолітики. Рентгенологічно виявляється посилення легеневого малюнку та явища емфіземи (перибронхіального ущільнення).

Доповідка сфокусувала увагу на тому, що оскільки бронхообструкція при бронхіоліті спровокована не бронхоспазмом, а набряком слизових оболонок, то й лікування має бути направлене саме на цю патогенетичну ланку. 3% натрія хлорид значно ефективніший порівняно з салбутамолом при гострому бронхіоліті, що підтверджено в подвійному сліпому дослідженні, проведеному в лікарні Хаджар (м. Шахрекорд, Іран) з 2011 по 2012 рік. Було показано, що використання салбутамолу в дітей із гострим бронхіолітом було достовірно менш ефективним, ніж терапія порівняння (3% NaCl) (Mohammad-Ali Zamani et al., 2015). Більшість рандомізованих досліджень показують, що інгаляція 3% розчином NaCl достовірно скорочувала тривалість перебування в стаціонарі та покращувала показники клінічної картини у дітей віком до 2 років із гострим вірусним бронхіолітом.

Гіпертонічний розчин завдяки осмотичній дії усуває набряк слизової, який є причиною обструкції в дитини віком до 2 років, забезпечуючи ефективну роботу війок та очищення ДШ (Mandelberg A. et al., 2010). Ефективність гіпертонічного розчину натрію хлориду (ГРHX) має вагомий доказову базу.

Метааналіз 11 рандомізованих досліджень за участю 1090 пацієнтів із бронхіолітом показав, що гіпертонічний розчин NaCl скорочує середню тривалість перебування в стаціонарі на 1,2 дня та покращує показники клінічної тяжкості як для амбулаторних, так і для стаціонарних груп пацієнтів (Zhang L. et al., 2016; Sarrell E.M. et al., 2002).

Ефективним і безпечним гіпертонічний розчин виявився в лікуванні не лише бронхіоліту, але й муковісцидозу. M. Rosenfeld та співавт. в дослідженні за участю дітей віком 12–30 міс, які отримували ГРHX протягом 2 тиж, показали, що засіб добре переносився маленькими пацієнтами (Rosenfeld M. et al., 2012). Особливе клінічне значення мало використання препарату в дітей раннього віку, оскільки ГРHX стимулює кашльовий рефлекс, що полегшує відходження мокротиння (Шерман В.Д., 2013).

LORDE® hyal – єдиний в Україні інгаляційний засіб для полегшення кашлю, який містить 3% розчин NaCl із ГК та може розглядатися в якості продукту вибору при лікуванні БОС у дітей раннього віку. Застосування 3% розчину NaCl в лікуванні кашлю визнано доцільним у низці міжнародних рекомендацій, зокрема в «Настанові з використання небулайзерів у домашніх умовах» Британської торакальної спілки, ERS та Американської торакальної спілки.

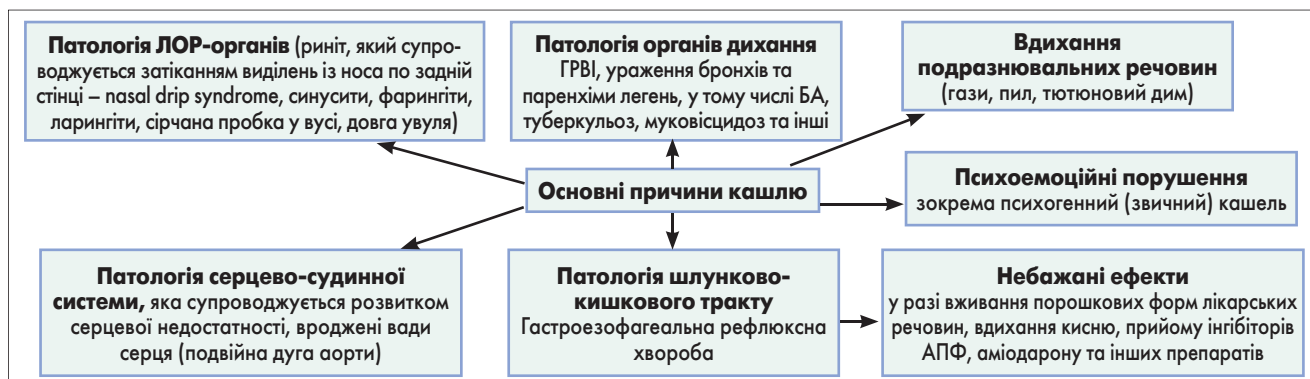


Рис. 1. Основні причини кашлю



На аспектах діагностики й лікування БОС у дітей зосередив свою увагу доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, засновник громадської організації «Подільський союз педіатрів» (м. Вінниця, Україна), кандидат медичних наук **Олександр Васильович Катілов**.

Більш поширеним терміном, який наразі використовується лікарями для опису епізодів свистячого дихання, є не «бронхообструкція», а «візінг» (Brand P.L. et al., 2008). Практичне значення диференціювання візінгу з іншими дихальними шумами, описаними в таблиці 6, полягає в різниці їх патоетіології, а отже й підході до лікування.

Таблиця 6. Види дихальних шумів, з якими найчастіше плутають візінг [38]	
Варіант «шумного дихання»	Місце походження
Wheeze (свистяче дихання)	Інтраторакальний відділ ДШ
Rattle (потріскування, оральна крепітація)	Екстраторакальний відділ або одночасно інтра- та екстраторакальний відділи ДШ
Stridor (стридор)	Екстраторакальний відділ ДШ
Snore (хропіння)	Орофарингеальний відділ ДШ
Snuffle (сопіння)	Ринофарингеальний відділ ДШ
Grunt (хрипляче дихання)	Альвеоли, паренхіма легень

Найчастіше батьки плутають візінг саме з rattle (потріскування, оральна крепітація). Помилки в розмежуванні цих термінів можуть стати причиною гіпердіагностики БА в дітей раннього віку (ERS, 2013). Принципи диференційної діагностики дихальних шумів представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. Диференційні критерії дихальних шумів [40]					
Характеристика	Wheeze	Stridor	Grunt	Rattle	Snore
Фаза видиху	+	-	+	+	-
Фаза вдиху	Можливо	+	-	+	+
Асоціація з кашлем	+	Можливо	Можливо	Можливо	-
Погіршення під час сну	+	Можливо	+	Можливо	+

Олександр Васильович зауважив, що ще одним важливим критерієм диференційної діагностики візінгу є відповідь на бронходилататори (салбутамолом), що дає можливість відрізнити БА та вірус-індукований візінг від інших захворювань, які супроводжуються візінгом (Lisa Noble Weiss, 2008).

Вірус-індукований візінг не завжди є предиктором астми в дитячій популяції. Ризик розвитку БА в майбутньому підвищений лише в тих дітей, які відповідають певним критеріям (табл. 8) (Castro-Rodriguez J.A. et al., 2000).

Таблиця 8. Оцінка індексу розвитку БА	
≥3 епізоди візінгу+ 1 великий критерій: • БА в батьків • АД у дитини	≥3 епізоди епізоди візінгу + 2-3 малих критерії: • Еозинофілія крові (≥4%) • Візінг поза епізодом ГРВІ • АР

Для терапії загострень вірус-індукованого візінгу використовують покрокову терапію препаратами, які відображені на рисунку 2 (BTS/SIGN, 2019).

Крок 1: β₂-агоніст короткої дії. Відповідно до більшості міжнародних настанов саме салбутамолом серед усіх β₂-агоністів має використовуватися для стартової терапії візінгу (Британська торакальна спілка (BTS) / Шотландська міжколегіальна мережа клінічних настанов (SIGN), 2019). Цікавим є те, що в рекомендаціях Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії за 2019 рік було вказано, що в цій країні β₂-агоніст фенотерол навіть не зареєстрований.

Потрібно надавати перевагу інгаляційному салбутамолу над пероральним. Якщо порівняти інструкції цих двох лікарських форм, можна побачити, що частота таких побічних явищ, як тремор, тахікардія та аритмія, при використанні інгаляційного салбутамолу спостерігається вдсятеро рідше. Саме тому не треба одночасно призначати інгаляційний і пероральний салбутамолом, адже це потенціює згадані побічні ефекти. Режим введення залежить від тяжкості загострення:

- при легкому загостренні салбутамолом призначають по 1 дозі (2,5 мг через небулайзер) 3–4 р./добу;
- при помірному й тяжкому візінгу призначають 3 послідовні дози салбутамолу кожні 20 хв;

β_2 -агоніст:

- через спейсер або маску (1 вприскування за раз на тлі спокійного дихання; залежно від відповіді вприскування можна повторювати кожні 60 с, максимум – 10 вприскувань);
- через небулайзер салбутамол 2,5 мг.

За наявності відповіді на лікування повторювати β_2 -агоніст кожні 1-4 години.

У разі недостатньої відповіді

Додати 0,25 мг іпратропію бромідом до кожного вприскування β_2 -агоніста кожні 20-30 хв протягом 1-2 годин

Розглянути: пероральний преднізолон 10 мг/добу до 3 днів

Продовжувати пильний моніторинг:

- частоти серцевих скорочень;
- пульсу;
- пульсової оксиметрії

Підтримувальна терапія з адекватною гідратацією**Розглянути доцільність рентгенографії ОГК**

Примітка. ОГК – органи грудної клітки.

Рис. 2. Стартова терапія візину

• при загостренні, яке загрожує життю (status asthmaticus), рекомендована безперервна терапія салбутамолом через небулайзер протягом першої години.

β_2 -агоністи призначають у високих дозах (Shilpa J. Patel et al., 2019):

- у дітей вагою ≥ 5 кг (3 міс) до 30 кг (10 років) разова доза при введенні через небулайзер становить 2,5 мг;
- разова доза салбутамолу в дітей вагою ≥ 30 кг становить 5 мг.

Підбирати дози 2,5-5 мг потрібно за допомогою одного або більше контейнеру Небутамолу. У разі невираженого ефекту салбутамол можна повторювати кожну годину.

Перевагою салбутамолу над іншими β_2 -агоністами є висока селективність до рецепторів бронхів (в 11,5 раза вища за фенотерол), менша взаємодія з рецепторами міокарду і, відповідно, менший ризик тахікардії (Чачулін А.Г. та ін., 2008; Billington C.K. et al., 2017).

Рекомендується віддавати перевагу інгаляційному введенню салбутамолу перед пероральними формами. Адже порівняльний аналіз двох інструкцій – для перорального та інгаляційного введення салбутамолу показує, що частота побічних дій, зокрема тремору, тахікардії, аритмії, удесятеро рідша при використанні саме інгаляційного салбутамолу. Необхідно також пам'ятати про небезпеку одночасного призначення перорального та інгаляційного салбутамолу або іншого β_2 -агоніста.

На ринку України салбутамол представлений під торговою назвою Небутамол®, ефективність і безпека якого

доведені в порівняльному клінічному дослідженні, проведеному на базі ДУ «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Вплив препарату Небутамол® на показники функції зовнішнього дихання показано на рисунку 3.

Препарат Небутамол® достовірно зменшував задишку, кашель, свистячі хрипи та покращував прохідність ДШ (Ящина Л.Я., 2013).

Крок 2: Комбінація β_2 -агоністу короткої дії з іпратропію бромідом. При недостатній ефективності салбутамолу необхідно доповнити терапію іпратропію бромідом в дозі 250 мкг (1 мл) одночасно з салбутамолом кожні 20-30 хвилин. У подальшому препарат можна використовувати кожні 4-6 год (Британська торакальна спілка (BTS) / Шотландська міжколегіальна мережа клінічних настанов (SIGN), 2019).

Комбінація салбутамолу з іпратропію бромідом збільшує бронхорозширювальний ефект у пацієнтів із візінгом. Але треба пам'ятати, що, згідно з даними літератури, монотерапія холінолітиками не рекомендована в дітей з астмою. У Кокранівському метааналізі було показано, що спільне застосування β_2 -агоніста короткої дії з іпратропію бромідом не дає значущих переваг при легкому та помірному загостренні БА, тому дана комбінація рекомендована пацієнтам лише в разі тяжкого загострення візину (Cutrere R. et al., 2017). Це підтверджується рекомендаціями авторитетної настанови – Британської торакальної спілки (BTS) / Шотландської міжколегіальної мережі клінічних настанов (SIGN) 2019 року, згідно з якою холінолітик додається лише за умови недостатнього ефекту салбутамолу, тобто при тяжкому візингу.

Відповідно до висновків ще одного Кокранівського метааналізу, комбінація β_2 -агоніста короткої дії з холінолітиком викликає на 44% більше побічних ефектів, ніж монотерапія β_2 -агоніста короткої дії (Kirkland S.W. et al., 2017).

Крок 3: Преднізолон. Призначають перорально в дозі 10 мг протягом 3 днів.

У дітей раннього віку з вірус-індукованим візином часто діагностують бронхіоліт. Препаратом вибору при лікуванні цієї категорії пацієнтів є 3% розчин NaCl (наприклад, зареєстрований в Україні продукт LORDE® hyal). У подвійному сліпому контрольованому дослідженні за участю дітей віком від 6 міс до 5 років було показано, що інгаляції гіпертонічного розчину не лише зменшували симптоми, але й достовірно скорочували тривалість оксигенотерапії (Thanakorn Kanjanapradap et al., 2017).

Доповідач акцентував увагу на тому, що лікування вірус-індукованого візину не закінчується на терапії загострення. Наступним етапом є профілактика

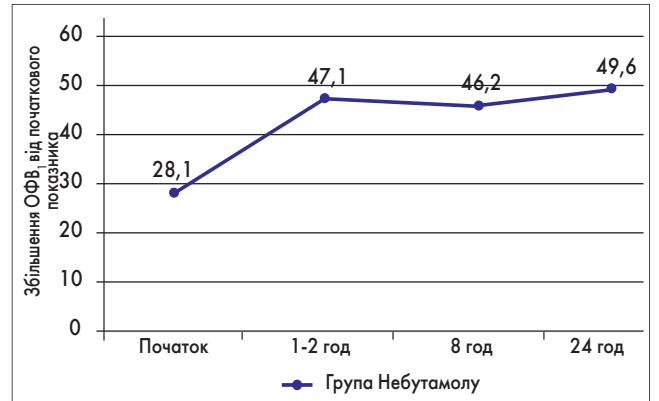


Рис. 3. Вплив препарату Небутамол® на показник об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1)

повторних епізодів. Для цього призначають монотерапію або комбіноване лікування такими препаратами:

1. Монтелукаст.
2. ІКС (Небуфлюзон®).

За результатами метааналізу Kaiser та співавт., щоденне застосування ІКС достовірно знижує частоту епізодів візину в дітей дошкільного віку (Kaiser S.V. et al., 2016). Небуфлюзон® – небулізований флютиказон високої якості, який може розглядатися як профілактика епізодів візину в педіатричній популяції. Для цього в разі загострення препарат призначають курсом 4-8 тиж, а в разі рецидиву – курс повторюють. Цікавими є фармакологічні властивості молекули Небуфлюзону, передусім її висока ліпофільність, тобто здатність розчинятися в тканинах. Завдяки цьому забезпечується місцевий протизапальний ефект у бронхіальному дереві, без виникнення системних побічних ефектів.

Необхідно пам'ятати, що ми лікуємо пацієнта із захворюваннями, а не свистяче дихання. Для цього в дітей у віці до 5 років із візином потрібно виділити одну з трьох основних груп:

- візінг у дитини з вірус-індукованим візином;
- візінг у дитини з БА;
- візінг у дитини з іншою патологією (муковісцидоз, вада розвитку дихальної системи та ін.).

Лише встановлення причини дасть можливість підібрати оптимальну терапію та зменшити ризик виникнення ускладнень.

І МІЖНАРОДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ФОРУМ З ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ дав можливість усім учасникам сформувати алгоритми сучасного підходу до ведення пацієнтів із респіраторною патологією та розвіяти міфи щодо використання інгаляційної терапії. Захід було проведено вперше, і актуальність розглянутої проблематики та інтерактивна подача матеріалу знайшли позитивний відгук у слухачів, які з нетерпінням чекатимуть на наступний, знаковий для української медичної спільноти, міжнародний респіраторний форум з інгаляційної терапії.

Підготувала **Ганна Кирпач**

3



СКАНУЙТЕ ПРО НАЗИСОФТ



СКАНУЙТЕ ПРО НЕБУФЛЮЗОН



СКАНУЙТЕ ПРО НЕБУТАМОЛ



СКАНУЙТЕ ПРО ЛОРДЕ



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
ЮРІЯ-ФАРМ

ВСЕУКРАЇНЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ

І МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ФОРУМ ПО ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



СКАНУЙТЕ САЙТ КОНФЕРЕНЦІЇ

До уваги лікарів!

Більш детальна інформація про І МІЖНАРОДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ФОРУМ З ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ та препарати корпорації «Юрія-Фарм» – за посиланням. Наведіть на зображення камеру телефона або скористайтеся програмою, яка скитує QR-код.

HIPPOCRATES

ЭЛЕКТРОННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ВРАЧЕЙ www.hippocrates.org.ua

Лікування гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів: оптимальна терапевтична стратегія, заснована на підходах методології Delphi

Показники захворюваності та смертності від інфекцій нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) залишаються високими в усьому світі. Емпірична терапія, яка використовується в переважній більшості випадків при ІНДШ, може виявитися неефективною в разі вибору препарату на основі спектра його дії, а не фармакологічних властивостей і профілю резистентності. А це підвищує прямі та непрямі витрати на здоров'я. Саме ця проблема стала основою прийняття консенсусу за методом Delphi в групі із 70 пульмонологів, яку координував науковий комітет із 9 експертів в області респіраторних захворювань. Були прийняті загальні положення щодо діагностики й лікування ІНДШ, зокрема ролі цефалоспоринів в якості першої лінії терапії.

Негоспітальна пневмонія (НП) і гострі загострення хронічного бронхіту (ГЗХБ) стають причиною високої захворюваності та смертності в усьому світі, значуще перевищуючи показники інших поширених патологічних станів, а також таких тяжких захворювань, як ВІЛ, злоякісні пухлини, цукровий діабет та ін. Частка бактеріальної інфекції серед усіх етіологічних факторів ІНДШ складає 80-90%: збудником НП найчастіше виявляється *Streptococcus pneumoniae*, тоді як ГЗХБ — *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, тому антибіотики (АБ) — це основна група препаратів у лікуванні респіраторних інфекцій. В якості емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ) клініцисти зазвичай віддають перевагу найкращому доступному на ринку препарату з широким спектром дії, без урахування фармакологічних особливостей молекули і профілю резистентності патогена. Такий підхід нерідко підвищує ризик терапевтичної невдачі та зростання антибіотикорезистентності (АБР) респіраторних патогенів. Неефективне лікування після неправильного вибору антибіотика (і/або його дозування і схеми прийому) може спричинити погіршення стану пацієнта і призвести до госпіталізації, на яку припадає велика частина загальних витрат.

Як уже було зазначено, основою згаданого консенсусу стали найбільш дискусійні питання відносно діагностики й лікування ІНДШ, зокрема ролі пероральної АБТ НП і ГЗХБ для отримання максимального терапевтичного ефекту з мінімальним ризиком розвитку стійкості до АБ згідно з рекомендаціями найбільш авторитетних національних і міжнародних організацій охорони здоров'я.

Методологія консенсусу

Для прийняття консенсусу був використаний метод Delphi — інтерактивне прогнозування, засноване на оцінках групи експертів, які можуть висловлюватися як при особистому спілкуванні, так і заочно. Процес тривав 8 місяців. В якості експертів були обрані 9 фахівців у лікуванні хворих із НП і ГЗХБ. У робочу групу MASTER увійшли 70 пульмонологів із різних клінік Італії. Для прийняття консенсусного рішення було відібрано 39 питань, об'єднаних у 4 групи:

- Проблеми етіології та АБР при виборі АБ.
- Фармакологічні аспекти призначення АБ.
- Клінічні особливості ведення пацієнтів із НП, ГЗХБ, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).
- Фармакоекономічні аспекти призначення АБ.

Відбулося 2 раунди оцінки думки фахівців із кожного пункту і фінальна зустріч робочої групи та експертів для обговорення і складання документа.

Після фінального голосування був досягнутий позитивний консенсус із 38 з 39 пунктів до рівня згоди в діапазоні від 71 до 100%.

Проблеми етіології та АБР у процесі призначення АБТ

Етіологічна діагностика ІНДШ досі залишається складною і в переважній більшості

випадків призначається емпірично. Чутливість різних штамів бактерій мінлива і має географічні відмінності, а інформація про це не завжди доступна, що зумовлює ризики терапевтичних невдач у межах 8-21%, особливо в пацієнтів із повторними епізодами захворювання або які недавно отримували АБТ з іншого приводу.

Етіологічна структура збудників ІНДШ практично не змінилася за останні роки — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, як і раніше, продовжують залишатися основними потенційними збудниками. У деяких випадках доводиться стикатися з вірусно-бактеріальними інфекціями, дуже рідко виявляється *Staphylococcus aureus* (MRSA) — причина розвитку тяжкої НП. *Pseudomonas aeruginosa* (Гр «-») нозокоміальний збудник із множинною лікарською стійкістю частіше виділяють у тяжких пацієнтів із тривалою історією госпіталізації. Тому консенсусна група дійшла єдиного висновку: слід уникати використання АБ в емпіричній терапії, оскільки відсоток їхньої резистентності перевищує порогове значення 10-20%. Крім цього, незахищені бета-лактами (амоксцилін), тетрациклін, триметоприм/сульфаметоксазол і макроліди ніколи не мають бути використані в емпіричній терапії через постійно зростаючу останніми роками резистентність основних збудників ІНДШ до цих препаратів (40-50% в еритроміцину).

Не вдалося отримати єдиної думки щодо необхідності посіву крові в пацієнтів із НП незалежно від ступеня тяжкості, що пов'язано із суперечливими рекомендаціями різних міжнародних медичних співтовариств.

Стосовно ж використання цефалоспоринів у пацієнтів з ІНДШ робоча група була єдиною у своєму висновку — це кращий вибір. Але, незважаючи на те що це препарати з широким спектром дії, доведеною ефективністю і сприятливим профілем безпеки, між ними є помітні відмінності. Усі цефалоспоринони однаково активні щодо Гр «-» бактерій (*Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*), тоді як Гр «+» бактерії (*Streptococcus pneumoniae*) по-різному відповідають на терапію препаратами II і III покоління, що пояснюється відмінностями в їхній фармакокінетиці (ФК) і фармакодинаміці (ФД). Цефалоспоринони III покоління продемонстрували високу ефективність щодо всіх сприйнятливих до пеніциліну штамів *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*. У комбінації з фторхінолонами показали сильну протимікробну дію проти всіх штамів *Haemophilus influenzae* незалежно від їхньої стійкості до ампіциліну, у тому числі штамів BLNAR і BLPACR.

Фармакологічні аспекти призначення АБ

Досягти ефективного контролю над захворюванням можливо тільки знаючи ФК/ФД обраного антибіотика для забезпечення мікробіологічної та клінічної ефективності, а також щоб уникнути розвитку резистентності. Знання ФК і ФД дає можливість підтримувати концентрацію препарату в сироватці вище мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) для даного патогена, а також досягати

пікової концентрації в плазмі (C_{max}) і MIC (C_{max}/MIC) для різних груп препаратів.

Отже, для ефективної терапії ІНДШ антибіотик має: бути активним до найбільш поширених ізолятів і штамів, стійких до інших агентів; забезпечити найбільшу активність *in vitro*; демонструвати особливості ФД, що підвищують імовірність ерадикації збудників.

Універсальність цефалоспоринів із погляду антимікробної активності проти Гр «+» і Гр «-» бактерій пояснюється їхньою структурою. Починаючи з цефалоспоринів II покоління, присутність 2-метоксіміногрупи (захищає від β -лактамаз) і амініотіазольного заміщення в бічному ланцюзі C7, а також похідною тіазолу як бічного ланцюга C3 молекули підсилює антибактеріальну дію і зумовлює активність щодо Гр «-» і Гр «+» бактерій. Завдяки цим структурним відмінностям цефалоспоринони III покоління характеризуються збалансованим антимікробним спектром, який включає 3 основних патогени негоспітальних ІНДШ: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. Серед пероральних цефалоспоринів III покоління спектр цефтібутену і цефіксиму в основному спрямований проти грам-негативних бактерій.

Пероральний прийом лікарських засобів — метод вибору в терапії пацієнтів середнього та легкого ступеня тяжкості в домашніх умовах. В усіх пероральних цефалоспоринів порівняно короткий період напіввиведення, тому добова доза має бути розділена як мінімум на 2 прийоми. Це гарантує підтримку концентрації препарату вище MIC протягом 24 годин. Знання особливостей ФК/ФД різних класів АБ пропонує клініцисту корисний інструмент для вибору оптимального лікарського засобу, а також найбільш ефективної дози і шляху введення в терапії ІНДШ. Особливості ФК/ФД цефалоспоринів III покоління дають можливість застосовувати їх у стандартній терапевтичній дозі з інтервалом 12 год із досягненням адекватної та ефективної концентрації в сироватці крові, що робить їх препаратами вибору в лікуванні НП і ГЗХБ.

Щодо небажаних ефектів і безпеки АБ, то і в цьому відношенні цефалоспоринони. На відміну від фторхінолонів і макролідів цефалоспоринони не пригнічують цитохром P450 і не стають причиною лікарських взаємодій; не впливають негативно на серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт і печінку. На відміну від пеніцилінів рідко призводять до розвитку алергічних реакцій і анафілактичного шоку. Був досягнутий високий консенсус (92%) стосовно пероральних цефалоспоринів, які вважаються найбільш безпечними АБ щодо профілю фармакологічної взаємодії в пацієнтів із коморбідністю, які отримують поліфармакотерапію.

Пероральні цефалоспоринони без зниження дозування можуть також бути використані в ступеневій терапії госпіталізованих пацієнтів з ІНДШ згідно з рекомендаціями US IDSA / ATS і ERS / ESCMID при досягненні геодинамічної та клінічної стабільності (приблизно 70% через 72 год). Характеристики

пероральних АБ, які слід ураховувати при перемиканні терапії: подібний антимікробний спектр; висока біодоступність; час введення 12-24 год; добра переносимість. Такі препарати, як цефіксим і цефдиторен, можуть бути адекватним варіантом перемикання лікування з парентеральних цефалоспоринів III покоління (цефотаксим або цефтриаксон) на пероральну терапію через аналогічний спектр і високу активність.

Клінічні особливості ведення пацієнтів із НП, ГЗХБ, ХОЗЛ

Вибір найефективнішого антибактеріального засобу, ідентифікація і стратифікація пацієнтів, а також оптимальна тривалість терапії залишаються основними питаннями в клінічному веденні ІНДШ, але рекомендації різних документів можуть дуже відрізнятися за цими пунктами.

Емпірична терапія ІНДШ зазнала деяких змін в останні роки у зв'язку з ростом стійкості мікроорганізмів до АБТ, і деякі засоби більш не можуть бути використані.

Рекомендації провідних світових медичних спільнот однакові щодо вибору методів лікування, діагностичних критеріїв і використання бронходилататорів тривалої дії, але водночас визначення фенотипічних підгруп пацієнтів і їх стратифікація істотно розрізняються. Немає єдиної думки в питанні доцільності призначення АБ і тривалості АБТ в різних підгрупах пацієнтів — тривалість лікування варіює від 5 днів до 21 дня (GOLD — до 10 днів).

Видається логічним наявність критеріїв оцінки ефективності найбільш адекватної АБТ залежно від тяжкості загострення ХОЗЛ, але огляд європейських національних керівництв за останні 7 років виявив значні розбіжності клінічної та функціональної класифікації.

Канадське торакальне співтовариство рекомендує застосування АБ за наявності гнійного мокротиння, тоді як при легкій бронхопатії вони не показані. Подальші критерії стратифікації засновані на супутній патології та залучених патогенах. Групи виділяють на підставі: неускладненої ХОЗЛ (група А), яка не потребує АБТ; ХОЗЛ легкого-середнього ступеня тяжкості без факторів ризику для *Pseudomonas aeruginosa* (група В) і з факторами ризику для цього патогена (група С). У разі бронхоектатичної хвороби, не пов'язаної з муковісцидозом, емпірична АБТ має бути скоригована відповідно до результатів культурального дослідження мокротиння. Також варто розглянути й інгаляційний шлях введення антибіотика для підвищення його концентрації в бронхоекстазах і зниження ризику резистентності.

Для оцінки ефективності лікування і зміни тривалості АБТ рекомендується визначення рівня такого біомаркера, як прокальцитонін.

Тому консенсусною групою було зроблено такі висновки:

- бета-лактами треба розглядати в якості АБ першого вибору для лікування негоспітальних ІНДШ;
- АБТ, особливо багаторазова, протягом попереднього року є прогностичною для оцінки АБР;
- мінімальна тривалість курсу має становити 5 днів, максимальна — 8 днів для чутливих пацієнтів із справжньою поліцистемією незалежно від залученого патогена і хворих із загостренням ХОЗЛ;
- пероральні цефалоспоринони мають бути обрані в якості препаратів першої лінії терапії в літніх пацієнтів із факторами ризику.

Фармакоекономічні аспекти призначення АБ

АБР збільшує ризики терапевтичних невдач, підвищуючи витрати на охорону здоров'я, пов'язані з необхідністю госпіталізації. В ЄС щороку інфекційні хвороби, викликані стійкими до АБ штамми бактерій, стають причиною 25 тис смертей і понад 1,5 млрд доларів США витрат. З огляду на це, стає очевидним, що вибір найбільш придатного антибіотика має неабияке значення не тільки з терапевтичного, а й з фармакоекономічного погляду. Використання дорожчих і ефективніших АБ вже на початковому етапі дасть можливість мінімізувати невдачу лікування і асоційоване з цим високе економічне навантаження. Іншим важливим варіантом запобігання витратам на охорону здоров'я є перехід із парентерального на пероральний шлях введення антибіотика.

Висновок

Більшість ІНДШ, таких як НП і ГЗХБ, мають бактеріальне походження і стають показанням до призначення АБ. Але їх неправильний вибір може призвести до більшого зростання резистентності та знизити терапевтичний потенціал.

Наводимо загальні положення консенсусу Delphi в поточному дослідженні з питань доцільності та вибору АБТ у пацієнтів з ІНДШ.

- В емпіричній терапії необхідно уникати АБ із рівнем резистентності 10-20% і незахищених бета-лактамів.

- Пероральні цефалоспори є найбільш переважними серед бета-лактамів за спектром дії, стійкістю до беталактамаз, хорошим профілем переносимості та мінімальною лікарською взаємодією.

- Пероральні цефалоспори III покоління з широким спектром дії як щодо грам-негативних, так і грам-негативних бактерій є кращими. Можуть бути використані як парентерально, так і перорально в рамках ступінчастої терапії. Крім того, цефдиторен і цефіксим у дозі 400 мг кожні 12 год забезпечують покриття резистентних до пеніциліну пневмококових штамів.

- Пероральні цефалоспори можуть бути застосовані в якості першої лінії терапії помірного ГЗХБ у літніх пацієнтів із факторами ризику, тоді як використання фторхінолонів має бути обмеженим через більш серйозні загострення, особливо в пацієнтів із бронхоектазіями.

- Вартість антибіотика, який використовується в лікуванні першої лінії, грає мінімальну роль у загальних витратах на лікування ІНДШ, тоді як непрямі витрати, зумовлені резистентністю та неефективністю лікування, бувають набагато більш значущими.

- Підґрунтям для призначення АБ мають бути не тільки терапевтична ефективність і фармакоекономічна доцільність, це питання слід розглядати в комплексі, починаючи з діагностичних і терапевтичних етапів і закінчуючи наглядом за пацієнтом.

Підготувала Ірина Чумак



СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим

Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспори третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цисторетрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при важкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Булвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.



Сорцеф® – цефалоспорин III покоління, який відповідає висновкам консенсусу Delphi з питань антибіотикотерапії в пацієнтів з ІНДШ

Діюча речовина препарату Сорцеф® – напівсинтетичний цефалоспорин III покоління цефіксим, який характеризується широким спектром дії та високою активністю щодо грам-негативних мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, у тому числі лактамазоутворювальних бактерій, більшості штамів ентеробактерій, таких як *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та ін., а також щодо протеїв.

Сорцеф® має бактерицидний механізм дії і за ступенем активності проти *Haemophilus influenzae* і *Branhamella catarrhalis* не поступається парентеральним цефалоспоринам III покоління, відзначається пролонгованою ФК, створенням ефективної концентрації в крові та вогнищах запалення, у тканинах і рідинах організму. Біодоступність після перорального застосування цефіксиму становить 22-54%. Прийом їжі не впливає на всмоктування, тому Сорцеф® може бути призначений в будь-який час. Максимальний рівень у сироватці крові після прийому рекомендованих доз для дорослих або дітей становить від 1,5 до 3 мкг/мл. Особливо важливим для пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів є утворення

ефективної концентрації цефіксиму в мокроті, у легеневій тканині і в інших тканинах верхніх дихальних шляхів.

Висока активність і біодоступність цефіксиму в складі препарату Сорцеф® зумовлені особливостями його будови: наявністю 2-метоксііміногрупи (захищає від β-лактамаз) і заміщенням амінотіазолу в бічному ланцюзі C7, а також тіазолпохідної групи в бічному ланцюзі C3 молекулярного скелета.

Цефіксим добре переноситься, характеризується низькою токсичністю і рідким розвитком таких побічних ефектів, як алергічні реакції та диспептичні розлади. Має мінімальну здатність до лікарських взаємодій, що дає можливість призначати його пацієнтам літнього віку з поліфармакотерапією. Практично не має протипоказань.

Виводиться в основному в незміненому вигляді із сечею. Головним механізмом є клубочкова фільтрація.

Висока ефективність цефіксиму в лікуванні інфекцій легеневої системи була продемонстрована в численних клінічних дослідженнях за участю як дітей, так і дорослих пацієнтів.

Препарат Сорцеф® на українському фармацевтичному ринку представлений компанією «Алкалоїд АД-Скоп'є» (Республіка Македонія). Це найбільша та найстаріша міжнародна фармацевтична компанія Республіки Македонія. Головна мета компанії – піклування про здоров'я кожної людини, захист довкілля, покращення якості не тільки життя людей, а й системи охорони здоров'я. Прагнення компанії «Алкалоїд» постійно турбуватися про здоров'я населення відбивається в гаслі «Здоров'я перш за все». З початку 2018 року компанія суттєво знизила ціну на таблетовану форму свого стратегічного препарату Сорцеф®, що зробило його одним із найдоступніших лікарських засобів європейської якості з даної групи на українському ринку.

Цефалоспорин III покоління Сорцеф® має широкий спектр антимікробної активності щодо основних збудників інфекцій дихальних шляхів і оптимальні фармакокінетичні характеристики. Ці властивості, а також біодоступність при пероральному прийомі, добра переносимість, доступна ціна дають можливість використовувати препарат в якості емпіричної терапії в пацієнтів із негоспітальною пневмонією, загостреннями хронічного бронхіту та ХОЗЛ.



Для тривалої підтримувальної терапії хворих на муковісцидоз, інфікованих *P. aeruginosa*²

- Покращує функцію легень навіть між курсами інгаляцій³
- Зменшує потребу в інших антибіотиках та кількість госпіталізацій⁴
- Ізотонічна формула розчину для безпечного і зручного застосування³⁻⁵
- Покращує якість життя пацієнтів⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Брамітоб®¹

Склад: діюча речовина: тобраміцин; 1 ампула (4мл) містить 300 мг тобраміцину. **Лікарська форма.** Розчин для інгаляцій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні аміноглікозиди.

Показання. Лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* у хворих на муковісцидоз. **Протипоказання.** Застосування Брамітоб протипоказано пацієнтам з підвищеною чутливістю до тобраміцину, інших аміноглікозидів або до будь-якого компоненту препарату. **Спосіб застосування і дози.** Брамітоб призначений лише для інгаляцій, а не для парентерального застосування. Доза для дорослих і дітей віком від 6 років: по одній ампулі з однократною дозою (300 мг) двічі на добу (вранці і ввечері) впродовж 28 днів. Слід дотримуватись інтервалу між прийомами доз у межах 12 годин. Після 28 днів лікування Брамітоб слід зробити перерву впродовж наступних 28 днів. Слід дотримуватись почергових 28-денних циклів активного лікування з подальшою відміною прийому препарату (28-денний цикл прийому препарату та 28-денний цикл перерви прийому препарату). Вміст ампули з однією дозою (300мг), перелитою в небулайзер, вводять шляхом інгаляції впродовж 15 хвилин за допомогою небулайзера для багаторазового використання PARI LC PLUS із компресором PARI BOY TURBO. Інгаляції Брамітоб проводять у положенні пацієнта сидячи або стоячи при нормальному диханні через загубник небулайзера. Брамітоб не слід змішувати з іншими інгаляційними лікарськими засобами. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 6 років. **Термін придатності.** 2 роки. Під час застосування стрипи з ампулами (закриті або відкриті) можна зберігати впродовж 3 місяців при температурі 25 °С. **Умови зберігання.** У холодильнику 2-8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла, в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4мл в ампулі, по 4 ампули в герметично запаяному стрипі, 56 ампул у картонній коробці. **Виробник.** К'езі Фармацевтиці С.п.А./ Chiesi Farmaceutici S.p.A., Італія.

Література: 1. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Брамітоб®. 2. Castellani et al. J Cyst Fibrosis 2018; 17: 153-178. 3. Poli G et al. Pediatr Drugs 2007; 9: Suppl 1:3-9. 4. Chuchalin A et al. Pediatrics Drugs 2007; 9: Suppl 1:21-31. 5. Chuchalin A et al. Pulm Pharmacol Ther. 2009; 22(6): 526-32.

Вся інформація про лікарський засіб та його застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики і лікування. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена виключно для медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відпускається за рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/15301/01/01.

Сучасні рекомендації з менеджменту муковісцидозу: переваги застосування інгалаційного тобраміцину (Брамітоб®) для лікування синьогнійної інфекції

Муковісцидоз (кістозний фіброз) – генетично-детерміноване мультисистемне захворювання, яке характеризується порушенням видільної функції екзокринних залоз, переважним ураженням органів дихання та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Муковісцидоз є найбільш поширеним небезпечним для життя генетично-детермінованим захворюванням серед європеїдної раси (Rosenstestn B.J., 2019). Поглиблення розуміння його патогенезу та застосування новітніх підходів до лікування призвели до суттєвого подовження середньої тривалості життя хворих на муковісцидоз. Великим досягненням у менеджменті муковісцидозу було відкриття та доведення ефективності застосування інгалаційного тобраміцину (ІТ) в якості постійної підтримувальної терапії в пацієнтів із хронічною синьогнійною інфекцією (СГІ). У матеріалі наведені сучасні рекомендації з менеджменту муковісцидозу, а також особливості й переваги застосування ІТ для лікування СГІ у цій когорті пацієнтів.

Актуальність проблеми

Згідно з даними The Cystic Fibrosis Foundation (Фонд з муковісцидозу), кількість хворих на муковісцидоз у світі складає понад 70 тис осіб. Щороку діагностують приблизно тисячу нових випадків захворювання, з них більш як 75% – у дітей віком до 2 років.

До 50-х рр. минулого століття, коли розуміння патогенезу та можливості лікування муковісцидозу були обмеженими, мало хто з дітей із цією патологією доживав до дорослого віку (Lewis P.A. et al., 1999). З часом ситуація змінилася, і в багатьох країнах світу діти тепер складають меншу частину популяції пацієнтів із муковісцидозом – основний тягар захворювання припадає на доросле населення. Безсумнівно, подовження середньої тривалості життя хворих на муковісцидоз є наслідком покращення підходів до лікування. Створення багатопрофільних медичних центрів, аналіз великих масивів епідеміологічних даних, впровадження ранньої діагностики та інноваційних методів лікування сприяли вдосконаленню тактики менеджменту кістозного фіброзу. На сьогодні велика кількість дорослих пацієнтів із муковісцидозом отримали можливість мати нормальну якість життя. Разом із тим, незважаючи на наявні позитивні тенденції, залишаються актуальними такі проблеми, як високий рівень захворюваності та рання смертність, передусім йдеться про регіони Європи з обмеженими ресурсами щодо лікування вказаної патології (Burgel P.R. et al., 2015).

Муковісцидоз: етіологія та патогенез

Як уже зазначалось, муковісцидоз – це генетично-детерміноване захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яке характеризується мутацією гену CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – регулятору трансмембранного проведення при кістозному фіброзі). Своєю чергою, CFTR – білок, який бере участь у транспорті іонів хлору, натрію та бікарбонатів через мембрани клітин, що вистилають легені, ШКТ, протоки підшлункової залози (ПЗ), потові залози та репродуктивні органи. Дефект CFTR у хворих на муковісцидоз призводить до порушення транспорту іонів хлору з клітини, збільшення абсорбції натрію в клітину та зменшення вмісту води в секретах екзокринних залоз. Як наслідок, у хворих на муковісцидоз спостерігається підвищення в'язкості секрету залоз зовнішньої секреції, що призводить до його накопичення та розвитку хронічного запального процесу в легенях, закупорювання проток та порушення функції ПЗ, а також значущого підвищення вмісту електролітів у поті.

Закупорювання органів дихання густим слизом спричинює порушення їх функції, приєднання бактеріальної інфекції, розвиток хронічного запального процесу та деструкцію легеневої тканини. *Pseudomonas aeruginosa* – основний респіраторний збудник у хворих на муковісцидоз. Хронічна СГІ зумовлює прогресуюче погіршення функції легень, підвищення ризик госпіталізацій та зменшення виживаності пацієнтів із муковісцидозом. Респіраторні захворювання – головна причина ризику смертності та втрати працездатності цієї когорти пацієнтів (Goldfarb S.B. et al., 2018).

У 2018 р. організація ECFS (European Cystic Fibrosis Society – Європейське товариство з муковісцидозу) опублікувала настанови щодо діагностики й лікування муковісцидозу.

Скринінг новонароджених та рання спеціалізована допомога

1. Скринінг новонароджених полягає в кількісному визначенні вмісту імунореактивного трипсиногену в крові; згідно з настановами CFF скринінг на муковісцидоз має проводитися усім новонародженим за умови, що це буде зроблено як належить.

2. Зниження показника захворюваності на муковісцидоз при збільшенні кількості досліджуваних новонароджених

не має призводити до зменшення подальшого скринінгу новонароджених.

3. Фактори, які впливають на прийняття рішення щодо впровадження скринінгу новонароджених, мають визначатися з огляду на наявність доступних ресурсів системи охорони здоров'я та можливості забезпечення необхідного лікування.

4. У немовлят із меконіальним ілеусом спостерігається підвищена частота хибно-негативних результатів скринінгу на муковісцидоз.

5. Сім'ї новонароджених із позитивним результатом скринінгу на муковісцидоз мають бути проінформовані щодо можливості участі в клінічних дослідженнях.

Діагностика

1. У разі підозри (клінічна симптоматика та позитивний сімейний анамнез) необхідно провести аналіз вмісту хлоридів поту (пілокарпіновий іонтофорезний тест). Потова проба залишається найкращим діагностичним тестом для більшості пацієнтів (Goldfarb S.B. et al., 2018).

2. Генетичний аналіз щодо виявлення асоційованих із муковісцидозом мутацій обох алелей гену CFTR. Більшість лабораторій проводить початковий скринінг на найбільш поширені мутації CFTR. Якщо не виявляють 2 поширені мутації, необхідне секвенування більшої частини гену CFTR або цілого гену. За відсутності підтвердження мутацій CFTR під час генетичного аналізу мають бути проведені інші дослідження, які підтверджують діагноз муковісцидозу.

3. Електрофізіологічні дослідження (визначення назальної трансепітеліальної різниці потенціалів, вимірювання потоку кишечника) мають проводитися в медичних центрах, які мають великий досвід таких обстежень (Castellani C. et al., 2018).

Харчування та метаболічні порушення

1. У хворих на муковісцидоз необхідно щороку проводити вимірювання рівня жиророзчинних вітамінів.

2. Надмірне споживання PERT (Pancreatic Enzyme Replacement Therapy – замісна терапія ферментами ПЗ) може спровокувати біль у животі та закрепи.

3. Для оцінювання адекватності вуглеводного обміну потрібен глюкозо-толерантний тест. У разі виявлення порушень вуглеводного обміну під час першого глюкозо-толерантного тесту необхідно провести його повторно. Деякі медичні центри використовують моніторинг рівня глюкози як частину діагностичного процесу.

Лікування муковісцидозу: основні положення, місце інгалаційної антибіотикотерапії тобраміцином

За останні 40 років тривалість життя хворих на муковісцидоз суттєво подовжилася (MacKenzie T. et al., 2014). Разом із тим більшість таких хворих досі помирають унаслідок легеневої недостатності. Уповільнення прогресування патології легень є ключовою метою лікування цієї групи пацієнтів. Основний дефект при цьому захворюванні полягає в порушенні мукоциліарного кліренсу, що призводить до секреції густого слизу, його затримки в легенях та контамінації інфекційними збудниками (зокрема, *Staphylococcus aureus* і *P. aeruginosa*). Хронічна інфекція легень із нейтрофіл-індукованим запаленням супроводжується періодичними легневими загостреннями, після яких функція легень може більше не повернутися до вихідного рівня. Ретельний щоденний менеджмент захворювання в поєднанні з агресивною терапією легневих загострень має ключове значення для збереження функцій легень на стабільному рівні. Наводимо відповіді на найбільш поширені питання щодо менеджменту муковісцидозу відповідно до рекомендацій ECFS-2018.

Чи необхідно лікувати вперше виявлену інфекцію, спричинену *P. aeruginosa*?

Якщо не лікувати вперше виявлену інфекцію *P. aeruginosa*, вона прогресуватиме в хронічну інфекцію

легень, зумовлюючи погіршення їх функцій, збільшення кількості легневих загострень і підвищення смертності (Emerson J. et al., 2018). Антибіотикотерапія (АБТ) має розпочатися не пізніше ніж через 4 тиж після отримання позитивного результату культурального дослідження. Доведено, що проведення ерадикаційної терапії СГІ може сприяти її усуненню, проте немає якогось певного режиму АБТ, який довів би свою кращу, проти інших, ефективність (Langton-Hewer S.C. et al., 2014). Доступні режими АБТ включають застосування або ІТ протягом 28 днів, або комбінації небулізованого колістиметату 3 міс з оральним ципрофлоксацином. Зокрема, дослідження F. Ratjen та співавт. (2010) продемонструвало високу ефективність інгалаційної форми тобраміцину в ерадикації ранньої СГІ як при 28-, так і при 56-денному курсі АБТ; було також доведено перевагу короткого курсу АБТ проти більш тривалого.

Після курсу АБТ проводять повторне культуральне дослідження для підтвердження ерадикації СГІ.

Які принципи лікування хронічної СГІ?

За неефективності ерадикаційної терапії наявність *P. aeruginosa* слід оцінювати як хронічну інфекцію легень. Хронічна колонізація *P. aeruginosa* пов'язана зі стрімким зниженням функції легень у хворих на муковісцидоз (Goldfarb S.B. et al., 2018). У такому разі треба розпочати тривалу інгалаційну АБТ (Ryan G. et al., 2011). Гайдлайни США рекомендують проведення постійної підтримувальної АБТ із застосуванням ІТ усім пацієнтам віком ≥ 6 років із хронічною СГІ незалежно від тяжкості захворювання.

Тобраміцин має бактерицидну активність проти більшості аеробних грамнегативних мікроорганізмів, зокрема *P. aeruginosa*, а також проти грампозитивних стафілококів. Препарат необхідно приймати щоденно кожного 2-го міс (Mogayzel P.J. et al., 2013). Затверджений режим включає застосування ІТ у дозі 300 мг 2 р./добу протягом 28 днів з наступною 28-денною перервою. Оскільки досі немає достатньої доказової бази щодо ерадикації СГІ в дітей віком < 6 років, рекомендовано проведення АБТ в еквівалентних дозах.

Сьогодні ІТ рекомендований багатьма протоколами ерадикації СГІ (Flume P.A. et al., 2007). Він має суттєві переваги для більшості пацієнтів із муковісцидозом. Дослідження R.B. Moss та співавт. (2003) продемонструвало, що проведення інтермітуючої АБТ із застосуванням ІТ протягом 2 років сприяє покращенню функції легень та збільшенню індексу маси тіла в підлітків із муковісцидозом. У дослідженні B.W. Ramsey та співавт. (1999) було показано, що прийом ІТ асоціюється зі стійким покращенням функції легень у хворих на муковісцидоз (вираженим як збільшення об'єму форсованого видиху за 1-шу с – ОФВ₁), а також зі зменшенням кількостей госпіталізацій.

Важливою перевагою застосування ІТ є зручність, що істотно покращує якість життя та комплаєнс хворих на муковісцидоз, які потребують проведення постійної АБТ.

Таким чином, постійна підтримувальна терапія із застосуванням ІТ ефективно пригнічує хронічну СГІ, сприяє підвищенню якості життя, зменшенню кількості легневих загострень та госпіталізацій (і, як наслідок, потреби у внутрішньовенному введенні антибактеріальних препаратів – АБП), покращенню нутрієнтного статусу хворих на муковісцидоз.

Згідно з європейськими та американськими рекомендаціями в якості альтернативи може бути призначений інгалаційний азтреонама лізин, а також колістиметат (у дозі 2 МО 2 р./добу), який широко застосовується в Європі та доступний у формі сухого порошку. Проте дослідження M.E. Hodson та співавт. (2002) виявило, що застосування ІТ у хворих на муковісцидоз характеризується значущим збільшенням показника ОФВ₁ (на 6,7%) проти групи пацієнтів, які приймали колістин: у них не відбулося суттєвої зміни показника ОФВ₁ (на 0,37%). Водночас, як показали результати експерименту A. Schuster та співавт. (2013), ефективність сухого порошку колістиметату натрію була зіставною з такою ІТ, з огляду на покращення функції легень через 24 тиж лікування.

У 2010 р. G. Nergmann та співавт. було продемонстровано, що застосування комбінації колістиметату-тобраміцину сприяє більш ефективній ерадикації *P. aeruginosa* у дослідженнях *in vitro* в порівнянні з монотерапією. Дали, J. Riethmuller та співавт. (2016) у ході наукового

Продовження на стор. 30.

Сучасні рекомендації з менеджменту муковісцидозу: переваги застосування інгаляційного тобраміцину (Брамітоб®) для лікування синьозгнійної інфекції

Продовження. Початок на стор. 29.

експерименту довели, що застосування режиму постійної підтримувальної АБТ із чергуванням тобраміцину та колістиметату добре переносяться більшістю пацієнтів із муковісцидозом, сприяє покращенню функції легень та зниженню частоти загострень.

Усі дослідження, присвячені оцінці клінічної ефективності інгаляційного тобраміцину, продемонстрували достовірне поліпшення показників легеневої функції. У короткострокових дослідженнях збільшення ОФВ₁ в порівнянні з плацебо склало 6-14%. Найкращий результат був зазначений в дослідженні G. Lenoir та співавт. при використанні Брамітоб®, що може бути пов'язано з тим, що у 20% пацієнтів, включених у дослідження, було первинне або інтермітуюче інфікування дихальних шляхів синьозгнійною паличкою, яка краще піддається АБТ.

У дослідженні A.G. Chuchalin та співавт. в аналізах мокрот пацієнтів, які отримували Брамітоб®, через 4 і 20 тиж терапії не висіла *P. aeruginosa* в 31% і 33% хворих проти групи плацебо (14% і 17% відповідно).

Сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку для фахівців, які займаються проблемою муковісцидозу, доступний препарат інгаляційного тобраміцину — Брамітоб® (компанія Amaxa Pharma). Препарат випускається у формі ампул (1 ампула об'ємом 4 мл містить 300 мг тобраміцину) та застосовується у вигляді інгаляцій через небулайзер. Інгаляційне введення Брамітобу дає можливість створювати локальні терапевтичні концентрації тобраміцину в легенях із мінімальним системним розподілом в організмі. Неабсорбований після прийому препарату тобраміцин в основному виводиться з мокротинням. Брамітоб® необхідно застосовувати у вигляді почергових 28-денних циклів кожного 2-го місяця: по 1 ампулі (300 мг) 2 р./добу (уранці та ввечері з інтервалом 12 год) протягом 28 днів з наступною 28-денною перервою. Важливо, щоби перша доза Брамітобу вводилася під наглядом медичного персоналу (для запобігання та усунення бронхоспазму в разі необхідності). Препарат призначають дорослим та дітям віком >6 років.

Поява на українському фармацевтичному ринку препарату Брамітоб® дала можливість хворим на муковісцидоз та хронічну СГП зменшити кількість легеневого загострень, покращити функцію легень та суттєво підвищити якість свого життя.

Які головні компоненти терапії пацієнтів із клінічним погіршенням?

Раннє розпізнавання та лікування

Прогресування муковісцидозу характеризується появою інтермітуючих епізодів клінічного погіршення — легеневого загострень. Немає затвердженого визначення легеневого загострення при муковісцидозі, але важливо зазначити, що ці епізоди мають бути оперативно розпізнані та проліковані. Пацієнти з муковісцидозом, відчувши погіршення самопочуття (що може свідчити про легеневе загострення), мають негайно звернутися до спеціалізованих центрів із надання медичної допомоги. Обстеження, необхідні для оцінювання легеневого загострень, включають оцінку функцій легень, мікробіологічні та радіологічні дослідження.

Лікування легеневого загострень потребує перорального, інгаляційного та/або внутрішньовенного застосування антибіотиків. Якщо виникає необхідність у проведенні парентеральної АБТ, важливо також не зволікати з її початком.

Багатопротильна допомога

Лікування легеневого загострення при муковісцидозі не обмежується однією АБТ, потрібен багатопротильний підхід. Необхідно, щоби хворого регулярно оглядав спеціаліст-фізіотерапевт, який за необхідності оптимізує фізіотерапевтичні процедури. Під час загострення в пацієнтів часто поганий апетит, при цьому вони потребують підвищеного споживання калорій унаслідок збільшення потреб метаболізму. Доступність допомоги спеціаліста-дієтолога має важливе значення.

Режим АБТ

Фармакокінетика антибіотиків у хворих на муковісцидоз відрізняється від такої в здорової популяції, і дози АБП мають бути скориговані. Для лікування інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, рекомендується застосування комбінації ≥ 2 АБП. На сьогодні відсутні дані щодо вибору антибіотику чи оптимальної тривалості лікування, зазвичай тривалість внутрішньовенної АБТ становить 14 днів. Деякі пацієнти можуть потребувати довшого курсу. В окремих

випадках парентеральна АБТ може проводитися амбулаторно, але в такому разі важливо переконатися, що виконуються всі вищезазначені аспекти менеджменту легеневого загострення. Лікування в умовах стаціонару є стандартом надання допомоги більшості хворих на муковісцидоз, адже вони потребують внутрішньовенної АБТ.

Оцінка відповіді на терапію

Важливо проводити оцінювання функції легень на початку лікування та після його закінчення для коригування терапії та визначення її тривалості. Незважаючи на інтенсивну терапію, приблизно 25% пацієнтів із легеневою загостренням, які потребують проведення внутрішньовенної АБТ, матимуть стійке погіршення функцій легень у майбутньому. Саме тому важливе проведення підтримувальної терапії для запобігання легеневою загостренням.

У чому полягає постійна підтримувальна терапія при муковісцидозі?

Фізіотерапевтичні процедури для очищення дихальних шляхів, фізична активність та нутрієнтна підтримка є важливими компонентами постійної підтримувальної терапії хворих на муковісцидоз. Нижче представлені основні характеристики лікарських засобів, які застосовують у пацієнтів із муковісцидозом легень.

Муколітики

Єдиний препарат, який довів свою ефективність щодо здатності розрідження слизу у хворих на муковісцидоз, є дорназа альфа. Дослідження продемонстрували, що застосування дорнази альфа асоціюється з поліпшенням функції легень та зниженням частоти загострень у хворих на муковісцидоз незалежно від тяжкості захворювання (Jones A.P. et al., 2010). Результати великого аналізу бази даних свідчать про те, що застосування дорнази альфа сприяє покращенню функцій легень при муковісцидозі (Konstan M.W. et al., 2011).

Ефект лікування втрачається в разі припинення прийому препарату, тому хворі на муковісцидоз потребують проведення постійної підтримувальної терапії. Інші муколітики, зокрема N-ацетилцистеїн, не довели свою ефективність у лікуванні (Nash E., 2009).

Гідратаційна терапія

У хворих на муковісцидоз визначається зневоднення дихальних шляхів. Для збільшення кількості фізіологічної рідини на поверхні дихальних шляхів застосовують препарати під назвою «гідрататори». Механізм їхньої дії відрізняється від такого у дорнази альфа, тому обидва підходи (муколітики та гідрататори) є взаємодоповнюючими. До гідрататорів належать гіпертонічний сольовий розчин (7%) та манітол, які доступні в Європі в інгаляційній формі. Систематичний огляд показав, що застосування гіпертонічного розчину зменшує частоту загострень та дещо покращує функцію легень у хворих на муковісцидоз (Wark P. et al., 2009). Сьогодні застосування гіпертонічного розчину у хворих із середньотяжким та тяжким захворюванням легень рекомендується багатьма гайдлайнами (Mogayzel P.J. et al., 2013). Використання манітолу було впроваджене нещодавно, цей препарат сприяє покращенню функції легень (Bilton D. et al., 2011; Aitken M.L. et al., 2012). Препарати доступні у вигляді сухого порошку. Обидва агенти можуть подразнювати дихальні шляхи, перед їх застосуванням рекомендовано прийом бронходилататорів та проведення проби на переносимість.

АБТ

Інфекція дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз може бути визначена як рання, інтермітуюча та хронічна. У разі відсутності відповіді на АБТ та розвитку хронічної СГП проведення інгаляційної АБТ дає можливість ефективно знизити частоту загострень і покращити функцію легень (Ryan G. et al., 2011). Інгаляційна АБТ має застосовуватись як постійна підтримувальна терапія.

Макроліди

Переваги застосування макролідів у хворих на муковісцидоз полягають у подвійному впливі як на інфекцію, так і на запалення. Хоча макроліди не мають прямої дії проти СГП, проте вони впливають на мікроорганізми, які утворюють біоплівку. Остання, своєю чергою, бере участь у розвитку хронічної СГП. Постійна підтримувальна терапія азитроміцином покращує функцію легень, зменшує частоту загострень у пацієнтів із хронічною інфекцією (Southern K.W. et al., 2012) та є

частиною рекомендованого менеджменту (Mogayzel P.J. et al., 2013). Зменшення частоти легеневого загострень спостерігалося в дітей з муковісцидозом, не інфікованих *P. aeruginosa* (Saiman L. et al., 2010).

Чи необхідно лікувати запалення дихальних шляхів?

Запалення — одна з ключових ланок патогенезу ураження легень при муковісцидозі. Разом із тим такі відомі протизапальні засоби, як кортикостероїди (КС) (системні й місцеві), не мають доведеної ефективності у хворих на муковісцидоз, за винятком наявної супутньої бронхіальної астми (БА). Дані щодо застосування коротких курсів КС для лікування легеневого загострень за відсутності БА обмежені, хоча одне дослідження продемонструвало тенденцію до покращення функцій легень після 5-денного курсу прийому КС у поєднанні з антибіотиками (Dovey M. et al., 2007). Загалом, згідно з рекомендаціями CFF, тривале застосування КС не рекомендоване у хворих на муковісцидоз через відсутність достатньої доказової бази (Flume P.A. et al., 2007). Водночас, згідно з результатами дослідження L.C. Lands та співавт. (2007), застосування високих доз ібупрофену може сповільнювати прогресування кістозного фіброзу в дітей. Незважаючи на оптимістичні результати експерименту, така стратегія тактика не набула широкого застосування, зокрема через численні побічні ефекти з боку ШКТ (Fennell P.B. et al., 2007). Застосування інших протизапальних препаратів при муковісцидозі продовжує вивчатися.

Які є особливості застосування CFTR-модуляторів?

Терапія із застосуванням CFTR-модуляторів спрямована на посилення експресії білка CFTR на поверхнях клітин або покращення його функції (Mogayzel P.J. et al., 2013). Ця терапевтична стратегія має великі перспективи та в майбутньому може змінити або навіть призупинити перебіг захворювання. Сьогодні декілька препаратів, спрямованих на специфічні дефекти CFTR, ще досліджуються. Два лікарські засоби показали свою ефективність у терапії хворих на муковісцидоз:

- Івакафтор — модулятор CFTR — спочатку вивчався в пацієнтів із мутацією G551D. Продемонстрував властивість посилювати транспорт іонів, зокрема зменшення електролітів поту, покращення функції легень (суттєве підвищення ОФВ₁), зменшення частоти легеневого загострень та збільшення маси тіла в хворих на кістозний фіброз (Ramsey B.W. et al., 2014). Подальші дослідження застосування івакафтору в пацієнтів з іншими мутаціями CFTR також виявили клінічну ефективність препарату (Voeck D. et al., 2014). Крім цього, івакафтор виявився ефективним у пацієнтів із залишковою функцією CFTR.

- Лумакафтор (застосовується в комбінації з івакафтором) — коректор CFTR, допомагає транспортувати дефектний білок CFTR до необхідного місця на поверхні клітини, тоді як івакафтор підвищує активність самого білка, коли він вже знаходиться на своєму місці (Goldfarb S.B. et al., 2018). При застосуванні в комбінації з івакафтором показав здатність покращувати функцію легень і знижувати частоту легеневого загострень у пацієнтів із мутацією 508del (Wainwright C.E. et al., 2015).

Івакафтор та комбінація лумакафтор/івакафтор можуть зумовити порушення роботи печінки. Пацієнти із захворюваннями печінки потребують корекції дози цих препаратів.

Лікарі мають ураховувати потенційні взаємодії лікарських засобів, особливо при застосуванні CFTR-коректорів та модуляторів.

Висновки

- Муковісцидоз — генетично-детерміноване захворювання, яке характеризується мутацією гену CFTR.
- Хронічна колонізація *P. aeruginosa* асоціюється зі зниженням функції легень у хворих на муковісцидоз. Респіраторні захворювання — основна причина смерті осіб із цим діагнозом.
- Інгаляційний тобраміцин — препарат, який застосовується для лікування вперше виявленої та хронічної СГП. Використання інгаляційного тобраміцину асоціюється зі стійким покращенням функції легень (збільшенням ОФВ₁), а також зі зменшенням кількостей госпіталізацій та покращенням нутрієнтного статусу хворих на муковісцидоз. Тривала підтримувальна АБТ із застосуванням інгаляційного тобраміцину є однією з ключових ланок менеджменту пацієнтів із хронічною СГП.
- Івакафтор та комбінація лумакафтор/івакафтор сприяє покращенню функцій легень та зменшенню частоти легеневого загострень шляхом модифікації функції CFTR.
- Мультидисциплінарний підхід, висока прихильність пацієнтів до лікування, своєчасна та агресивна терапія легеневого загострень підвищують якість життя та продовжують його тривалість у хворих на муковісцидоз.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анастасія Козловська**

Michael Levin (Південна Африка), Ignacio J. Ansotegui (Іспанія), Jonathan Bernstein (США), Yoon-Seok Chang (Республіка Корея), Manana Chikhladze (Грузія), Motohiro Ebisawa (Японія), Alessandro Fiocchi (Італія), Enrico Heffler (Італія), Bryan Martin (США), Mario Morais-Almeida (Португалія), Nikolaos G. Papadopoulos (Греція), David Peden (США) and Gary W. K. Wong (Гонконг)

Лікування загострення бронхіальної астми під час пандемії SARS-CoV-2 2020 року

Пандемія SARS-CoV-2 кинула виклик усім національним системам охорони здоров'я [1]. Від лікарів тепер не просто очікують надання якісних медичних послуг, у цій ситуації всі дії медиків мають бути спрямовані на обмеження поширення інфекції. Знаючи, що вірус SARS-CoV-2 передається повітряно-крапельним шляхом, необхідно розробити стратегії максимально ефективного обмеження його аерозолізації.

Хоча діти-астматики не входять до групи ризику розвитку тяжкої інфекції SARS-CoV-2, а сухі хрипи не є частим симптомом COVID-19 у педіатричних пацієнтів [2], занепокоєння викликають небулайзери, які використовують у стаціонарах у хворих на астму, інфікованих SARS-CoV-2. Саме ці пристрої можуть стати джерелом зараження інших пацієнтів та медичного персоналу.

Проблема

Нозокоміальні інфекції завжди були, є і будуть величезною проблемою, особливо такі висококонтагіозні, як SARS-CoV-2.

У 2003 р. під час епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) були виділені основні фактори внутрішньолікарняної передачі вірусу, а саме — переповненість відділень, а також процедури, пов'язані з утворенням аерозолів [3].

Процедурами з найвищим ризиком вважають:

- інтубацію трахеї;
- неінвазивну штучну вентиляцію легень (НШВЛ);
- трахеотомію;
- мануальну вентиляцію легень перед інтубацією [4].

Однак інші процедури також можуть генерувати потенційно небезпечні інфекційні аерозолі. Так, наприклад, якщо неінвазивна вентиляція легень супроводжується утворенням великих крапель, які випадають на поверхні в межах 1 м, то небулайзери виробляють малі та середнього розміру краплі, які можуть поширюватися на великі відстані [5].

У той час як киснева терапія за допомогою маски Хадсона і назальної канюлі провокує розпорошення повітря на відстань 0,4 та 1 м відповідно, реактивні небулайзери можуть розпилювати вірусні частинки у видихуваному повітрі більш як на 0,8 м від пацієнта [3]. При цьому аерозоль буде залишатися в повітрі майже півгодини.

Саме з цих причин для профілактики внутрішньолікарняної передачі вірусу під час лікування респіраторних захворювань у пацієнтів із COVID-19 рекомендують віддавати перевагу дозованим інгаляторам (ДІ або MDI — metered-dose inhaler) зі спейсером [6-9].

Мотивація

Ці рекомендації були створені, аби надати лікарям чіткий алгоритм дій, який дасть можливість ефективно лікувати загострення астми, водночас захищаючи інших пацієнтів і медичний персонал від впливу патогенів. Даний алгоритм направлений на зниження ризику аерозолізації SARS-CoV-2 або будь-якого іншого інфекційного агента у всіх пацієнтів, незалежно від того, чи є в них підозра на інфекцію, чи ні, урахувавши ймовірність безсимптомного перебігу SARS-CoV-2.

Модифікований алгоритм

Пропонується модифікований алгоритм лікування загострення астми, який включає алгоритм для надання допомоги при астмі легкого та середнього ступеня тяжкості (рис. 1), шкалу для оцінки ступеня тяжкості астми і реакції пацієнта на лікування (рис. 2), алгоритм надання

Загрозуючий життю напад астми (відповідає ≥1 критерію)	
• Ціаноз, сатурація O ₂ <80% • Пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид) <33% • Слабкі дихальні рухи, «німа легеня» (silent chest) • Брадикардія, дисритмія або гіпотонія • Виснаження, розгубленість або кома	
Тяжка астма (відповідає ≥1 критерію)	
• Сатурація O ₂ <90% або PaO ₂ <8 кПа • Нормальний або підвищений рівень PaCO ₂ (4,6-6,0 кПа) • Виражена тахікардія або парадоксальний пульс • Порушення мови, приймання їжі • ПОШвид <60% • Зменшений вхід повітря • Попередня госпіталізація до відділення інтенсивної терапії (ВІТ)	
Легке, помірної тяжкості загострення (відповідає всім наведеним нижче критеріям)	
• Відсутність ціанозу, насичення O ₂ >90% • Пацієнт перебуває у свідомості • Достатній вхід повітря • Немає вираженої тахікардії та парадоксального пульсу • Відсутні порушення мови й приймання їжі • ПОШвид >60% • Не було попередньої госпіталізації до ВІТ	
Оцінки відповіді пацієнта на лікування	
Хороша	Погана
Відсутність тахіпное, мінімальні хрипи, легке дихання, здатність говорити, приймати їжу, ПОШвид > 80%, сатурація O ₂ > 94% в приміщенні	Тахіпное, хрипи, утруднене дихання, участь допоміжних м'язів в акті дихання, порушення мови або приймання їжі, ПОШвид < 80%, сатурація O ₂ <94% в приміщенні

Рис. 2. Визначення рівня тяжкості загострення астми та відповіді пацієнта на лікування

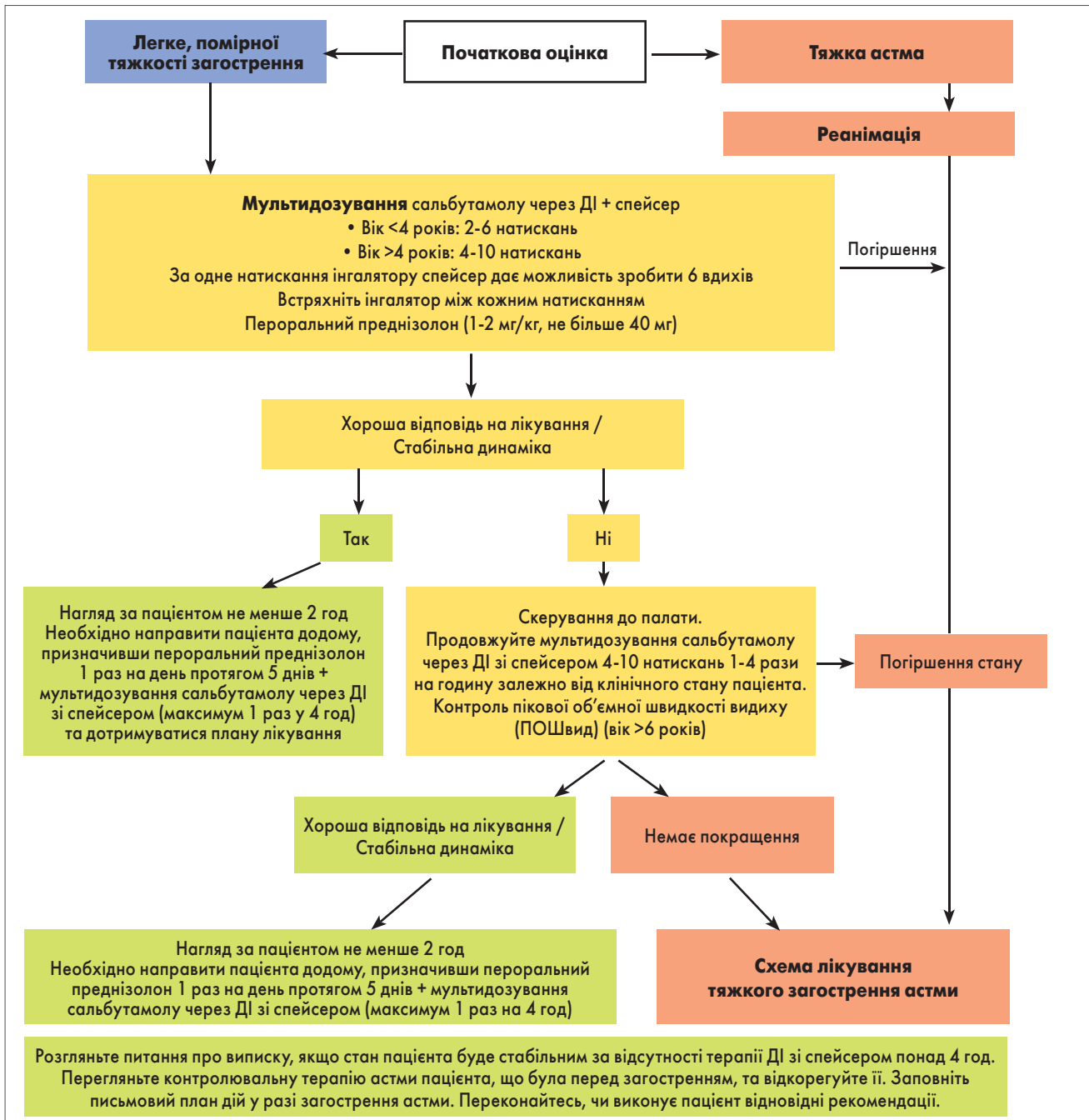


Рис. 1. Алгоритм лікування легкого та помірного загострення астми

допомоги при астмі тяжкого ступеня, зокрема дії в разі загрозливих для життя загострень (рис. 3).

Блок-схема з лікування тяжкої астми обмежує терапію за допомогою небулайзера і рекомендує ретельне спостереження і більш швидкий початок системної терапії. Вона дає можливість більш гнучкого переміщення від лікування за допомогою небулайзера до терапії ДІ зі спейсером, якщо спостерігається поліпшення або погіршення стану пацієнта. Дози ліків у блок-схемі наведені для дітей у мг/кг, причому максимальні дози для дітей більш старшого віку і для дорослих можуть бути вказані в дужках.

Бронхолітична терапія ДІ зі спейсером проти терапії небулайзером

Була проведена оцінка ефективності лікування астми β₂-агоністами короткої дії (БАКД) через MDI зі спейсером і небулайзер [10]. В огляді, що включає 39 досліджень за участю 1897 дітей і 729 дорослих, автори роблять висновок: «Доставка ліків небулайзером не дала кращі результати, ніж інгаляції за допомогою MDI зі спейсером як в дорослих, так і в дітей».

Автори наголошують, що ці дослідження не включають хворих на астму, яка загрожує життю, отже, результати випробувань не треба екстраполювати на згадану групу пацієнтів. Висновок, якого дійшли автори випробування, полягає в тому, що небулайзери не були кращими в заповіганні госпіталізації, ніж ДІ зі спейсером. Зокрема, у дітей застосування ДІ зі спейсером було ефективнішим щодо зменшення тривалості перебування у відділенні невідкладної допомоги, якщо порівняти із застосуванням небулайзера [10].

Цікавий факт: саморобні спейсери так само ефективні, як і комерційні, для поліпшення насичення киснем і покращення клінічних показників. При цьому їх використання знижує потребу в додатковому лікуванні та госпіталізації [11].

Якщо використання небулайзера неможливо уникнути, процедуру потрібно проводити в ізольованих приміщеннях із негативним тиском. Медичний персонал має вдягнути маску № 95, захисні окуляри та інші засоби індивідуального захисту, які вбережуть обличчя та очі від крапель, що можуть містити вірусні частинки.

Однак, щоб звести до мінімуму ризик зараження через утворення аерозолі, імовірно, безпечніше користуватися дозованими інгаляторами зі спейсером замість небулайзерів у пацієнтів із загостренням астми, особливо в умовах пандемії.

Продовження на стор. 32.

Michael Levin (Південна Африка), Ignacio J. Ansotegui (Іспанія), Jonathan Bernstein (США), Yoon-Seok Chang (Республіка Корея), Manana Chikhladze (Грузія), Motohiro Ebisawa (Японія), Alessandro Flocchi (Італія), Enrico Heffler (Італія), Bryan Martin (США), Mario Morais-Almeida (Португалія), Nikolaos G. Papadopoulos (Греція), David Peden (США) and Gary W. K. Wong (Гонконг)

Лікування загострення бронхіальної астми під час пандемії SARS-CoV-2 2020 року

Продовження. Початок на стор. 31.

Рекомендований метод, який застосовується в багатьох з описаних досліджень для доставки БАКД через ДІ зі спейсером, полягає в тому, що пацієнт робить 4 натискання на дозований інгалятор кожні 10-15 хв, при цьому терапію корегують залежно від реакції пацієнта. Після кожного натискання ліки потрапляють у камеру спейсера, пацієнт робить декілька вдихів, і тільки після цього можна знову натискати на інгалятор.

Утім, деякі медичні працівники і хворі можуть не дотримуватися цих рекомендацій через обмежені дані щодо їх ефективності в пацієнтів із тяжкими випадками астми. Тому потрібно чітко зважувати обставини, за яких необхідно використовувати небулайзери, з урахуванням тяжкості астми.

Стратифікація тяжкості астми

У більшості алгоритмів відділень невідкладної допомоги загострення астми поділяють на легке, помірне й тяжке. Залежно від тяжкості загострення рекомендують вводити лікарські засоби за допомогою:

- MDI зі спейсером у пацієнтів з астмою легкого та середнього ступеня тяжкості, а також у пацієнтів із тяжкою астмою без небезпечних для життя ознак або симптомів;
- небулайзерів у пацієнтів із тяжкою астмою.

Деякі алгоритми включають третю категорію — пацієнти із загостренням астми, яке загрожує життю. Цій групі пацієнтів призначають небулайзерну терапію, адже вона дає можливість забезпечити доставку кисню, безперервну бронходилатуючу терапію, а також одночасне застосування антагоністів мускаринових рецепторів короткої дії (АМРКД).

Фактори, які можуть завадити проведенню інгаляційної терапії астми ДІ зі спейсером

Поєднання БАКД з інгаляцією АМРКД у дорослих пацієнтів для екстреного лікування астми зменшує ризик госпіталізації, особливо в осіб із тяжкими нападами [12]. Але тоді як інгаляційні БАКД для MDI є доступними в усьому світі, інгаляційні АМРКД, такі як іпратропію бромід, рідше можна побачити у складі MDI як у монопрепаратах, так і в комбінованих.

Оскільки вказаний алгоритм дає можливість використання небулайзерів лише в пацієнтів з астмою тяжкого ступеня, деякі пацієнти, яким раніше проводилося лікування

за допомогою комбінації БАКД/АМРКД, не зможуть отримувати антихолінергічні препарати через ДІ зі спейсером.

Завадити поширенню цього алгоритму може також той факт, що деякі відділення екстреної допомоги менш знайомі з використанням ДІ зі спейсером [1]. До того ж, на думку деякого з фахівців, терапія ДІ зі спейсером менш ефективна, ніж із небулайзером [13].

Обираючи тактику ведення пацієнтів із тяжкою астмою, важливо знайти баланс між перевагами використання ДІ зі спейсером і ризиками для здоров'я пацієнта, у разі якщо йому не буде проведена терапія небулайзером.

Методи підвищення ефективності інгаляційної терапії ДІ зі спейсером

Необхідно пильно спостерігати за особами, схильними до сильних загострень астми, і змінювати тактику лікування залежно від поліпшення чи погіршення їхнього стану.

Крім того, рекомендується підсилити інгаляційну терапію системною терапією кортикостероїдами та внутрішньовенним введенням сульфату магнію ($MgSO_4$) в усіх пацієнтів із тяжким загостренням астми. Використання системних препаратів у таких хворих може запобігти погіршенню їхнього стану до стадії, коли виникне потреба в лікуванні з використанням небулайзера, а також скоротити курс терапії небулайзером у тих пацієнтів, які потребують їх через загрозливий для життя стан.

Системні засоби, які зазвичай використовують для лікування загострень астми, включають:

- пероральні або внутрішньовенні глюкокортикостероїди;
- внутрішньовенне введення сульфату магнію;
- разову внутрішньовенну дозу салбутамолу/альбутеролу 15 мг/кг або крапельно дозу 5-10 мг/кг/хв салбутамолу/альбутеролу протягом години з подальшим впливанням зі швидкістю 1-5 мг/кг/хв та внутрішньовенним введенням амінофіліну.

В останньому Кокранівському огляді внутрішньовенне введення $MgSO_4$ для лікування дорослих із гострою астмою у ВІТ зменшувало частоту госпіталізації та показало деяке поліпшення функцій легень [14].

Найчастішими побічними явищами при внутрішньовенному введенні $MgSO_4$ були припливи, втома, нудота, головний біль і гіпотонія, яка виникала через швидке введення препарату.

Використання $MgSO_4$ у дітей менш досліджене, але в Кокранівському огляді було зроблено висновок,

що внутрішньовенна інфузія $MgSO_4$ зменшила ризик госпіталізації в дітей на 68% [15].

Ефективність внутрішньовенного введення β_2 -агоністів у дітей і в дорослих із тяжким загостренням астми не була підтверджена [16].

Отже, внутрішньовенне введення $MgSO_4$ є важливим кроком для посилення бронхолітичної терапії в пацієнтів із гострими нападами астми, які отримують БАКД через ДІ зі спейсером замість небулайзера.

Висновки

Незважаючи на обмеження в даних, запропонований алгоритм, заснований на наукових доказах, дасть можливість покращити надання допомоги в період пандемії, коли ризик поширення патогенів значуще збільшується.

Цей алгоритм не вимагає суворо дотримуватися лише його рекомендацій і не має замінювати належної оцінки з урахуванням конкретних обставин кожного конкретного випадку та індивідуальних потреб пацієнта.

На додаток до цих настанов рекомендовано здійснювати постійний моніторинг астми для зменшення можливості загострень, які будуть потребувати госпіталізації у відділення невідкладної допомоги, тим самим збільшуючи ризики інфікування хворих [1, 8, 9].

Рекомендації GINA (Global Initiative for Asthma) пропонують використовувати, як екстрену невідкладну терапію астми, комбінацію інгаляційних кортикостероїдів із формотеролом. Дослідження показали, що поєднання цих препаратів забезпечує розслаблення дихальної мускулатури при бронхоспазмі, а також запобігає розвитку запалення дихальних шляхів [17].

Література

1. Shaker M., Oppenheimer J., Grayson M. et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the Allergy and immunology clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 May;8(5):1477-1488.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>. Epub 2020 Mar 26.
2. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020.
3. Hui D.S. Severe acute respiratory syndrome (SARS): lessons learnt in Hong Kong. J Thorac Dis. 2013;5(2):122-126.
4. Tran K., Cimon K., Severn M., Pessoa-Silva C.L., Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PloS One. 2012;7(4), e35797.
5. Simonds A.K., Hanak A., Chatwin M. et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. Health Technol Assess. 2010;14(46):131-172.
- ... Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev.2013;12: CD009019.

Levin et al. Acute asthma management during SARS CoV2-pandemic 2020. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100125. doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100125

Реферативний огляд підготувала Анастасія Романова

31

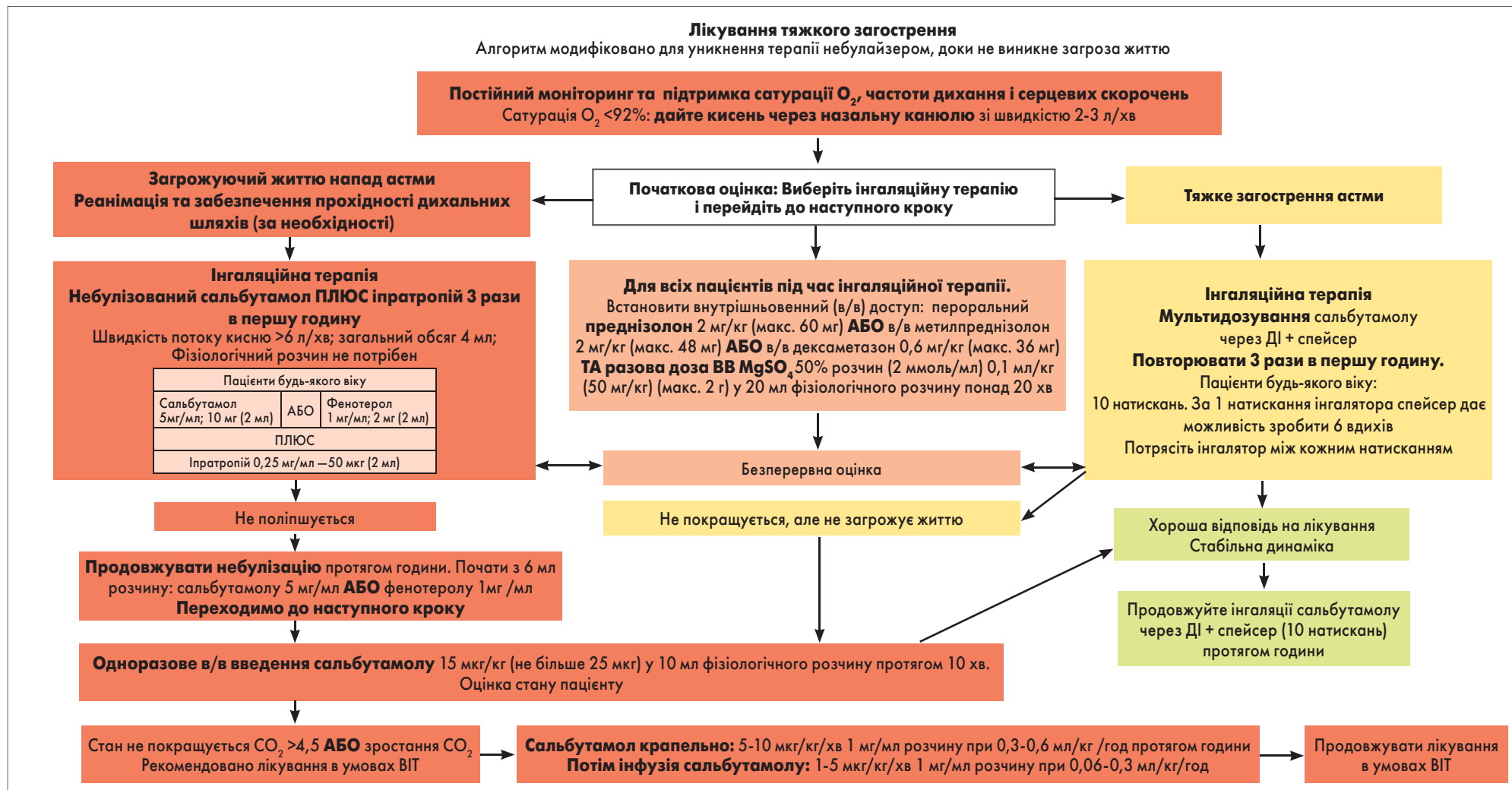


Рис. 3. Алгоритм лікування тяжкого та такого, що загрожує життю, загострення астми

COVID-19: Віповіді на найактуальніші питання та лікарська практика в умовах пандемії

24-26 квітня відбувся унікальний освітній захід – міжнародний on-line конгрес «Pandemic STOP». Провідні українські та іноземні спеціалісти ознайомили слухачів із найновітнішою інформацією щодо сучасних принципів менеджменту COVID-19, інфекційного контролю і вакцинації, а також освітили практичні, юридичні та психологічні аспекти лікарської діяльності під час пандемії.



Виконуючий обов'язки ректора Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Леонідович Кучин виступив із доповіддю «Критичні питання критичних ситуацій у критичних хворих

на COVID-19».

Зокрема, Ю.Л. Кучин розповів про особливості проведення розширених реанімаційних заходів у пацієнтів із підозрюваною/підтвердженою інфекцією COVID-19.

Алгоритм діагностики клінічної смерті та почата серцево-легенева реанімація (СЛР) у пацієнтів із підозрюваною/підтвердженою інфекцією COVID-19 дещо відрізняються від стандартного алгоритму СЛР. Які ж основні відмінності в проведенні СЛР пацієнтам із підозрюваною/підтвердженою інфекцією COVID-19?

1. Після підтвердження зупинки кровообігу відсутність дихання діагностується візуально.

2. Викликаючи допомогу медичного персоналу, слід чітко повідомити про наявність у хворого підозри на COVID-19.

3. Якщо пацієнту проводилася киснева терапія, під час СЛР маску треба залишити на обличчі пацієнта.

4. Пріоритет надається оцінці ритму та дефібриляції перед компресіями грудної клітки (ГК). За можливості необхідно використовувати поліфункціональні електроди.

5. Перед проведенням дефібриляції необхідно закрити кисень, після закінчення процедури – відкрити.

6. Оскільки СЛР належить до аерозоль-генеруючих процедур, компресії ГК має проводити медичний персонал, одягнений у засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) III рівня.

7. Під час забезпечення прохідності дихальних шляхів компресію ГК не проводять. Після фіксації інтубаційної трубки продовжують компресію ГК та вентиляцію в асинхронному режимі.

8. При проведенні СЛР слід розглянути та коригувати можливі зворотні причини клінічної смерті («4Г»: гіпоксія, гіповолемія, електролітні порушення, гіпотермія, при цьому гіпоксія – найвірогідніша зворотна причина клінічної смерті в пацієнтів із COVID-19).

9. Після відновлення спонтанного кровообігу проводиться оцінка стану пацієнта та підготовка до транспортування; важливо зв'язатися з працівниками відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та попередити про надходження пацієнта з підозрюваною/підтвердженою інфекцією COVID-19.

Професор наголосив, що проведення СЛР у таких пацієнтів більш складне, ніж у звичайній ситуації, проте дотримання вищезазначених правил є критично важливим. Успішна СЛР можлива лише за умови чіткого «ланцюга» реанімаційних заходів, який умовно складається з таких ланків:

- **медичний персонал** – при наданні реанімаційних заходів пацієнту з COVID-19 критично важливою є кількість медичних працівників, для забезпечення кваліфікованих реанімаційних заходів вона має становити принаймні 4 особи; разом із тим у реальності дотримання такої умови не завжди можливе;

- **інфекційний контроль** – ігнорування правил інфекційного контролю може мати катастрофічні наслідки. Система інфекційного контролю включає:

- зону сортування та оптимальний маршрут пацієнта;
- розташування пацієнтів у лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ);

- систему знезараження;

- окремі бригади медичного персоналу;

- мінімізацію переміщень пацієнта в ЛПЗ та продумані маршрути;

- контроль контактів із пацієнтом;

- ізоляцію робочого місця;

- гігієну, клінінг та дезінфекцію.

- **обладнання та медикаменти** – у період пандемії COVID-19 найважливішим є забезпечення відділень достатньою кількістю точок подачі кисню та його оптимального розведення;

- **система управління та постачання** – у реальних умовах є дуже хиткою. Обмежена кількість медичного персоналу, медичних техніків і препаратів ставить під загрозу систему надання медичної допомоги. Адміністрація ЛПЗ має розробити «альтернативні» алгоритми на випадок самоізоляції медичного персоналу.

На закінчення доповідач наголосив: міцність ланцюга визначається міцністю найвразливішої ланки. Якщо хоча б одна з них ослабне, пацієнти, які потенційно могли би бути врятовані, можуть не мати шансів на виживання. Саме тому в умовах пандемії COVID-19 продумані алгоритми надання допомоги, дотримання правил інфекційного контролю та чіткі управлінські рішення адміністрації ЛПЗ мають виключно важливе значення.



Клінічні особливості COVID-19 стали темою виступу завідувача кафедри інфекційних захворювань ДВНЗ «Білоруський державний медичний університет» (м. Мінськ, Республіка Білорусь), члена Міжрегіональної асоціації з клінічної мікробіології та антимікробної хіміотерапії, Європейського товариства з клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID), док-

тора медичних наук, професора Ігора Олександровича Карпова.

Людство, зазначив на початку доповіді професор І.О. Карпов, не вперше стикається з коронавірусною інфекцією – коронавіруси проникли в людську популяцію ще приблизно 300 років тому. Загалом 7 представників коронавірусів можуть призводити до захворювання в людей: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV («severe acute respiratory syndrome coronavirus» – спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром), MERS-CoV («Middle East respiratory syndrome coronavirus» – спричинює Близькосхідний респіраторний синдром), SARS-CoV-2 («severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» – коронавірус-2, який спричинює тяжкий гострий респіраторний синдром). Перші чотири збудники, зі слів професора, є «прирученими» та зазвичай зумовлюють розвиток неускладненої гострої риновірусної інфекції (ГРВІ). Проте у XXI ст. відбулися три зіткнення людської популяції з іншими коронавірусами: із SARSCoV (спричинив епідемію світового масштабу у 2002-2003 рр.), MERSCoV (спричинив епідемію Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї у 2015 р.) та COVID-19. Усі вони здатні призвести до тяжких уражень легень у людей.

Поняття «пандемія» включає в собі такі складові:

1. Наявність великої неімунної популяції.

2. Домінування вірусу, який став причиною пандемії, над іншими вірусами.

3. Відсутність сезонності.

4. Одночасна поява значної кількості пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.

5. Поява нетипових контингентів ризику.

Загалом є три основні сценарії розвитку клінічної картини при COVID-19:

1. Швидкопрогресуючі форми (спостерігаються доволі рідко).

2. Збереження клінічних симптомів протягом 12-14 днів.

3. Двофазний перебіг захворювання: маніфестує катаральними проявами, у подальшому розвиваються прояви з боку нижніх дихальних шляхів (НДШ).

Спікер представив увазі слухачів варіант китайської класифікації клінічного перебігу COVID-19:

1. Легка форма – наявні катаральні симптоми.

2. Середньотяжка форма – має місце залучення НДШ (наявність симптомів + результати рентгенографії / КТ-дослідження).

3. Тяжка форма – зазначається необхідність у кисневій підтримці в об'ємі >5-15 л/год.

4. Критично тяжка форма – потреба в штучній вентиляції легень (ШВЛ), шок, гостра ниркова недостатність, синдром поліорганної недостатності (СПОН).

Наявність лише катаральних симптомів та відсутність проявів залучення НДШ є ключовим моментом у розмежуванні легких та інших форм COVID-19. Разом із тим майже в 15% пацієнтів спостерігається прогресування захворювання з переходом від більш легкого перебігу до більш тяжкого.

Особливості безсимптомного перебігу COVID-19 включають наступні постулати:

1. У пацієнтів із безсимптомним перебігом COVID-19 можуть відбуватися зміни лабораторних показників та інструментальних даних.

2. Два дослідження (Hu Z. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020), в яких взяли участь 79 пацієнтів із безсимптомним перебігом COVID-19, показали, що в 50-67% таких пацієнтів на КТ зазначалися зміни у вигляді «матового скла», у 17% – розвивалася лімфопенія (<0,8×10⁹/л);

3. Під час спалаху COVID-19 на круїзному лайнері майже в 50% осіб із позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2 не було жодних симптомів, проте лише 18% із них мали справжню безсимптомну форму (клінічних проявів захворювання в подальшому не розвивалося).

4. Навіть у пацієнтів із безсимптомною формою COVID-19 можуть бути об'єктивні патологічні відхилення.

За тяжкістю розрізняють такі форми COVID-19 (Wu Z. et al., 2020):

1. Легкий ступінь (без пневмонії або легка форма пневмонії) – 81%.

2. Тяжкий ступінь (задишка, гіпоксія, залучення в інфекційний процес понад 50% легень, що підтверджується рентгенологічно протягом 24-48 год) – 14%.

3. Критичний ступінь (дихальна недостатність, шок, СПОН) – 5%.

Професор ще раз нагадав, що тяжкий перебіг COVID-19 можливий у пацієнтів будь-якого віку. До факторів ризику тяжкої форми COVID-19 належать:

1. Серцево-судинні захворювання.

2. Цукровий діабет.

3. Артеріальна гіпертензія.

4. Хронічні захворювання легень.

5. Злоякісні новоутворення.

6. Хронічні захворювання нирок.

7. Ожиріння.

Згідно з даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центр з контролю та профілактики захворювань у США), до факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 належать також імуносупресія та захворювання печінки.

Лабораторні предиктори тяжкого перебігу COVID-19:

1. Лімфопенія (<0,8×10⁹/л).

2. Підвищення рівня:

- печінкових трансаміназ;

- білірубину;

- лактатдегідрогенази (ЛДГ);

- біомаркерів запалення: [С-реактивного білка] СРБ, феритину, D-димеру, інтерлейкіну-6.

Тяжкий гострий респіраторний синдром, асоційований з COVID-19, може розвиватися в будь-якому віці, але найчастіше – в осіб середнього та похилого віку.

Зокрема, медіана віку пацієнтів із COVID-19 у Китаї – 47 років (Wang D. et al., 2020); у Нью-Йорку – 62,2 року (Evelyn M. et al., 2020). У звіті китайського CDC, який

Продовження на стор. 34.

COVID-19: відповіді на найактуальніші питання та лікарська практика в умовах пандемії

Продовження. Початок на стор. 33.

включав приблизно 44 500 підтверджених випадків, вік 87% хворих становив 30-79 років.

Згідно з даними D. Wang та співавт. (2020), до найпоширеніших симптомів COVID-19 належать:

- 1. Лихоманка – 99%.
- 2. Загальна слабкість – 70%.
- 3. Сухий кашель – 59%.
- 4. Кашель із виділенням мокротиння – 27%.
- 5. Міалгії – 35%.
- 6. Задихка – 31%.

Разом із тим, наголосив спікер, розвиток пневмонії та тяжких форм COVID-19 може відбутися і в пацієнтів без лихоманки.

У дослідженні за участю 1099 пацієнтів (Ухань та інші регіони Китаю) температура тіла >37,5 °C спостерігалась у 44% хворих на момент ушпиталення, а протягом усього періоду госпіталізації зазначалась у 89% пацієнтів (Guan W. et al., 2020). Щодо порушення нюху та смаку, доповідач наголосив, що цей симптом не є специфічним для COVID-19, незважаючи на свою «яскравість».

Наприкінці доповіді І.О. Карпов зазначив, що в умовах пандемії COVID-19 медичним працівникам та керівникам ЛПЗ важливо усвідомити три ключові положення:

- 1. У період пандемії всі ГРПІ та пневмонії мають сприйматися як потенційний COVID-19.
- 2. Необхідно забезпечити повноцінний захист усього медичного персоналу.
- 3. Сьогодні в захисті медичного персоналу немає «дріб'язкових питань».



Доцент кафедри фізіотерії та пульмонології НМУ ім. О.О. Богомольця, медичний директор ГО «Інфекційний контроль в Україні», членкиня Коаліції інфекційної безпеки і Національної експертної групи з інфекційного контролю (NEGIC), кандидат медичних наук Марія Габрієлівна Долинська представила увазі слухачів доповідь «Як розірвати ланцюг передачі коронавірусної інфекції».

Доповідачка нагадала слухачам відому триаду Коха, описану майже 150 років тому, проте досі актуальну. Будь-який інфекційний процес може бути описаний з точки зору джерела інфекції та сприйнятливого організму. Зв'язок між ними здійснюється за допомогою шляхів передачі інфекції. На сьогодні немає кращої стратегії, ніж вчасно виявляти та ефективно лікувати хворих. Важливо забезпечити інфекційний контроль та відстеження контактів.

Побутує думка, що COVID-19 – це «звичайна» інфекція на кшталт грипу. На щастя, останнім часом такі думки лунають усе рідше, адже COVID-19 асоціюється з більш тяжким перебігом інфекції та вищою контагіозністю. М.Г. Долинська представила зрівняльну картину грипу та інфекцій, спричинених SARS-CoV-1 та SARS-CoV-2 (табл. 1).

Особливості SARS-CoV-2 зумовлюють високий коефіцієнт відтворення COVID-19. Коефіцієнт відтворення (R_0) – це кількість осіб, яких може заразити один інфікований. Для порівняння: R_0 при гепатиті С становить 2 людини, при ВІЛ-інфекції – 4, при кору – 18 людей; при SARS-CoV-2 R_0 цей показник дорівнює 2-2,5. Разом

Таблиця 1. Порівняльна картина грипу та інфекцій, спричинених SARS-CoV-1 та SARS-CoV-2			
	Грип	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2
Місце розмноження збудника	У нижніх дихальних шляхах	У нижніх дихальних шляхах	Переважно у верхніх дихальних шляхах
Інкубаційний період	2-4 дні	4-14 днів	4-14 днів
Тривалість періоду контагіозності	До 7 днів (найбільше протягом перших 3 днів)	До 7 днів	2-6 тиж
Стійкість на поверхнях	До 2 діб	До 4 діб	До 4 діб

із тим через 10 інтервенцій 1 пацієнт поширює інфекцію на щонайменше 2 тис людей. Згідно з даними, нещодавно опублікованими S. Sanche та співавт. (2020), R_0 при SARS-CoV-2 може становити 5,7.

Спікерка наголосила: найкраще – це вчасне виявлення та ізоляція хворих. Тестувати, тестувати і тестувати – таким має бути сьогодні девіз лікарів! Украй необхідним є також дослідження контактних осіб. І хоча більшість захворілих переносять COVID-19 майже безсимптомно, їх виявлення та ізоляція критично важливі для переривання ланцюгу поширення інфекції.

Як відомо, вірус від інфікованої людини передається повітряним та контактним шляхом. Якщо йдеться про повітряну передачу COVID-19, слід зазначити, що поширення відбувається через великі краплі (при кашлі, розмові хворої людини) та дрібні інфекційні аерозолі, які можуть розлітатися на далеку відстань.

Саме тому шляхи переривання передачі COVID-19 включають:

- 1. Дотримання так званої соціальної відстані – до 2 метрів.
- 2. Контроль вентиляційних систем.
- 3. Обмеження контактів у закритих приміщеннях.

Щодо контактної передачі COVID-19, тут ситуація дещо складніша. Краплі, які осідають на поверхні, можуть забруднювати руки та потрапляти в очі або верхні дихальні шляхи. Загалом стійкість SARS-CoV-2 подібна до такої SARS-CoV-1 з деякими відмінностями: SARS-CoV-2 довше зберігається на картоні та інших м'яких поверхнях (до 24 год), ще довше – на пластикових і сталевих поверхнях (до 72 год для обох вірусів). Цікаво, що, згідно з даними дослідження J.L. Santarpia та співавт. (2020), найбільш «брудними» стосовно контамінації предметами побуту є мобільні телефони, пульти телевізорів, приліжкові тумбочки, поручні та підвіконня. Важливу роль у запобіганні передачі COVID-19 відіграє належна дезінфекція висококонтактних поверхонь.

Інша точка впливу на подолання пандемії – сприйнятливості організму. Проте розраховувати на зниження сприйнятливості та подолання пандемії можна лише тоді, коли колективний імунітет населення сягне 45-60% (згідно з даними ВООЗ). Теоретично найкраще рішення – розробка вакцини та ефективно її впровадження, проте за найбільш оптимістичним сценарієм лідство зможе отримати вакцину до кінця поточного року.

Отже, наголосила в заключній частині виступу доповідачка, найперспективнішим методом переривання ланцюгу передачі будь-якої інфекції, і зокрема COVID-19, є виявлення, ізоляція та дослідження контактів якомога більшої кількості хворих.



Цікавим та оригінальним був формат доповіді на тему «Інфекційний контроль у запитаннях і відповідях при COVID-19» голови ГО «Інфекційний контроль в Україні», керівника NEGIC, лікаря-епідеміолога, кандидата медичних наук Андрія Александріна, який разом із Марією Долинською, а також Анною Мочан (лікар-епідеміолог Інституту нейрохірургії ім. Ромоданова, експерт ГО «Інфекційний контроль в Україні» та Катериною Союк (лікар-епідеміолог, керівниця відділу оцінювання ризиків та інфекційного контролю НДСЛ «ОХМАТДИТ», юристка, експертка з інфекційного контролю) відповіли на питання учасників заходу.

Як захиститися дільничному педіатру при огляді хворої дитини вдома?

На сьогодні велика кількість працівників за можливості надають перевагу онлайн-консультуванню пацієнтів. Крім того, перед відвідинами хворого слід установити дані щодо наявної симптоматики та оцінити потенційні ризики. Якщо дитина має виражені респіраторні симптоми, звичайно, медичний працівник має оглядати дитину в ефективних ЗІЗ, як мінімум перебувати в якісній

медичній масці та щитку, а краще – у респіраторі FFP2 або FFP3. Критично важливо, аби під час забору мазку медичний працівник перебував у респіраторі, урахувавши високий ризик кашлю під час цієї процедури.

Які заходи для економії ЗІЗ у ЛПЗ ви можете порадити? Чи можливе повторне використання одноразових ЗІЗ?

Андрій Александрін наголосив, що проти повторного використання одноразових ЗІЗ. Навіть незважаючи на те, що в різноманітних американських джерелах продемонстровані приклади дезінфекції одноразових ЗІЗ фізичними методами.

Проте якщо йдеться про економію в ЛПЗ, є інші можливі шляхи вирішення проблеми. Наприклад, зменшення кількості необґрунтованого використання рукавичок медичним персоналом, які насправді потрібні лише при безпосередньому контакті з біологічним матеріалом хворих.

Чи ефективна обсервація в профілактиці COVID-19? Принаймні нічого кращого світова медицина не пропонує. Якщо людина була в контакті з хворим на COVID-19, то вона має пройти обсервацію. Тому що найкраща стратегія запобігання поширенню інфекції – це своєчасне виявлення та ізоляція джерела.

Як щодо хибних результатів – позитивних і негативних – при тестуванні методом ПЛР?

Хибні результати ПЛР – це серйозна проблема у світі. Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA – Food and Drug Administration) заборонило низку тестів і взагалі рекомендувало відмовитися від так званих швидких тестів, поки не будуть доведені їхні чутливість і специфічність.

Ураховуючи похибки результатів при експрес-тестуванні на COVID-19, чи потрібно завжди паралельно проводити ПЛР?

Правильніше сказати не паралельно, а послідовно. В умовах обмежених ресурсів застосування експрес-тестів – це метод первинного сортування пацієнтів для того, аби визначити пріоритетність у проведенні ПЛР. Треба визнати, що ідеальних методів діагностики немає навіть для давно відомих інфекцій, не те що для нових.

Назвіть умови формування колективного імунітету при COVID-19?

Утворення антитіл принаймні в 45% населення, що визначено методом ІФА.

Чи має сенс дезінфекція вулиць, зупинок, транспорту?

Жодного. Справа в тому, що на вулиці немає висококонтактних поверхонь, оскільки зазвичай люди не торкаються голими руками асфальту/зупинок, а потім свого обличчя та очей. Крім того, ультрафіолет доволі швидко руйнує збудника COVID-19.

Чи відомо, що найчастіше є «вхідними воротами» для COVID-19?

Поки відомі лише одні – це верхні дихальні шляхи. Через шкіру COVID-19 не передається.

На вашу думку – збудник COVID-19 природний чи створений штучно?

Дискусії з цього приводу відволікають увагу від дійсно серйозних питань. Провідний американський епідеміолог Майкл Остерхолм сказав, що сучасна наука не здатна сперечатися з природою. Цей вірус дійсно природний, і не потрібно витрачати час на читання численних сумнівних матеріалів про штучне його походження.

Як ви ставитеся до прийому цинку та вітаміну С для профілактики проникнення вірусу крізь слизові оболонки?

COVID-19 – це нова, більш тяжка, але все ж таки респіраторна вірусна інфекція. Цинк, вітамін С, імбир, часник – це недоведені заходи профілактики. Не треба витрачати свою увагу та кошти на такі методики.

Початок та кінець контагіозності хворого на COVID-19?

Лише за умови повторних негативних результатів тестів ПЛР на виявлення РНК COVID-19 ми можемо впевнено сказати, що людина не є контагіозною. Одна людина може бути контагіозна 2 тижні, інша – 5-6 тижнів.

Як часто виникає алергія при використанні антисептиків?

Якщо ми говоримо про етанол або ізопропанол – до цих спиртів алергія виникає доволі рідко. Алергічні

реакції зазвичай викликають хлорвмісні антисептики, а також барвники в їх складі. Крім того, алергічні реакції можуть виникати при неправильному використанні антисептиків, нанесенні їх на вологі руки, а також застосуванні неякісних антисептичних засобів.

Краще мити руки з милом чи користуватись антисептиками?

Звичайним громадянам достатньо регулярно мити руки з милом. Тільки за відсутності такої можливості необхідно використовувати антисептик.

Чи потрібно надягати рукавички під час амбулаторного прийому?

Під час амбулаторного прийому без контакту з біологічними рідинами рукавички не потрібні. Коронавірус не проникає крізь шкіру. Рукавички не запобігають перенесенню коронавірусу з контамінованих поверхонь до слизових оболонок.

Чи є сенс в обгортанні дверних ручок ганчірками, змоченими антисептиком?

Такий «спосіб профілактики» нічим не аргументований. Навіть з погляду здорового глузду: що таким чином ми виграємо? До обмотаної ганчіркою ручки дверей все одно буде торкатися велика кількість людей, а сам антисептик швидко випаровується. Набагато ефективніше просто регулярно протирати ручки дверей.



Тактиці ведення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА) у пацієнтів із COVID-19 у практиці сімейного лікаря присвятив свій виступ завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Валерій Аркадійович Потабашний.

Він продемонстрував результати дослідження Китайського центру контролю та профілактики захворювань, згідно з яким у когорті пацієнтів (n=44 672) із COVID-19 смертність складала 2,3% (n=1023), а у хворих на хронічні респіраторні захворювання в цій когорті – 6,3%.

На сьогодні проведені два метааналізи асоціації тяжкого перебігу COVID-19 та ХОЗЛ. Згідно з даними метааналізу L. Giuseppe та співавт., ХОЗЛ призводить до підвищення ризику тяжкого перебігу COVID-19 більш як у 5 разів. Пацієнтам із ХОЗЛ необхідно застосовувати більше обмежувальних заходів для мінімізації потенційного контакту із SARS-CoV-2. Лікарі мають ретельно контролювати всіх пацієнтів із ХОЗЛ щодо інфекції COVID-19. ХОЗЛ рекомендується розглядати як предиктор у майбутніх моделях стратифікації ризику при COVID-19.

Другий метааналіз продемонстрував, що наявність ХОЗЛ збільшує фатальні наслідки при COVID-19 майже на 42% (Alqahtani J.S. et al., 2020). Професор

В.А. Потабашний зазначив, що хоча поширеність ХОЗЛ у повідомлених випадках COVID-19 була низькою (2%), саме це захворювання асоціюється з посиленням тяжкості (63%) і більшою смертністю (у 188 разів) за наявності COVID-19. Підвищеному ризику тяжкого перебігу й смертності (у 1,45 раза) при COVID-19 піддаються активні курці.

Як пов'язані між собою COVID-19, ХОЗЛ та куріння? Виявилось, що SARS-CoV-2 використовує рецептори АПФ-2 (ангіотензинперетворювального ферменту-2) для проникнення в клітину. Хоча вірус здатен інфікувати людей будь-якого віку, але набагато більшому ризику захворіти піддаються особи віком >65 років, які зазвичай мають коморбідні захворювання, зокрема ХОЗЛ. Встановлено, що в пацієнтів із ХОЗЛ епітелій дрібних бронхів експресує в збільшеній кількості АПФ-2 і корелює з ОФВ₁. Куріння значуще збільшує експресію АПФ-2 (Leugh J.M. et al., 2020).

Тактика ведення пацієнтів із ХОЗЛ без COVID-19 в умовах пандемії складається з таких постулатів:

1. Запобігання контактам із хворими на COVID-19.
2. Дотримання правил особистої гігієни.
3. Ретельне виконання плану лікування стабільного ХОЗЛ, розробленого спільно із сімейним лікарем / терапевтом / пульмонологом згідно з Настановою з ХОЗЛ НАМН України (2020), GOLD (2020) та наказом МОЗ України від 27.06.13 № 555.

При вирішенні питання щодо призначення інгаляційних кортикостероїдів треба врахувати деякі фактори (табл. 2).

Потенційні показання до госпіталізації хворого з ХОЗЛ:

1. Тяжкі симптоми, такі як раптове посилення задишки в спокої, збільшення частоти дихання, зменшення сатурації крові, сплутаність свідомості, млявість.
2. Гостра легенева недостатність.
3. Поява нових фізикальних ознак (ціанозу, периферичних набряків).
4. Відсутність відповіді на початкове медикаментозне лікування.
5. Значні супутні захворювання (серцева недостатність або поява аритмії).
6. Нemoжливість лікування в домашніх умовах.

Особливості антибактеріальної терапії хворих на ХОЗЛ представлені в таблиці 3.

Важливе значення має спостереження стосовно несприятливої взаємодії препаратів при лікуванні ХОЗЛ без COVID-19 або на тлі COVID-19.

Зокрема, необхідно враховувати, що одночасне застосування макролідів та фторхінолонів може продовжувати скоригований інтервал QT (QTc), тому їх комбінація протипоказана. Препаратами вибору є амінопеніциліни, зокрема захищені та доксициклін.

Для більшої безпеки треба реєструвати ЕКГ до початку лікування макролідами для оцінки QTc. Якщо QTc >450 мс (у чоловіків) і >470 мс (у жінок), призначення макролідів протипоказане. Подібна тактика стосується й призначення фторхінолонів.

При інтенсивному застосуванні β₂-агоністів та оральних ГКС, а також діуретиків виникає загроза гіпокаліємії, яка супроводжується подовженням QTc. Тому необхідно

визначити рівень калію в крові, розрахувати QTc і за наявності гіпокаліємії коригувати її.

Попередньо слід провести пошук вродженого синдрому подовженого QTc; якщо він відсутній, оцінювати подовження QTc як набуте, зокрема медикаментозно-індуковане.

Надалі професор В.А. Потабашний назвав складові тактики ведення пацієнта з БА без COVID-19:

1. Запобігання за можливості контакту з хворим на COVID-19.
2. Дотримання правил особистої гігієни.
3. Виконання плану лікування стабільної БА, розробленого спільно із сімейним лікарем / терапевтом / пульмонологом згідно з GINA (2020) та наказами МОЗ України від 8 жовтня 2013 року № 868 та від 05.06.2019 № 2169 «Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол» (Бронхіальна астма або ХОЗЛ).

Стосовно менеджменту ХОЗЛ та БА в пацієнтів із COVID-19, його основними постулатами є такі:

1. Пацієнти з ХОЗЛ мають найвищий ризик несприятливого перебігу COVID-19.
2. На сьогодні відсутні наукові дані про те, що інгаляційні ГКС (іГКС) або системні ГКС треба відмінити пацієнтам із ХОЗЛ під час пандемії COVID-19.
3. Хворі на ХОЗЛ мають продовжувати регулярну терапію.
4. Оксигенотерапію за необхідності проводять згідно зі стандартними рекомендаціями.

Лікування БА на тлі COVID-19:

1. Пацієнти з БА мають продовжувати базисну терапію під час пандемії COVID-19.
2. У деяких публікаціях зроблено акцент на необхідності запобігати застосуванню деяких ГКС під час пандемії COVID-19. Ці рекомендації стосуються ситуації, коли відсутні однозначні показання до призначення ГКС. Однак пацієнти з БА не мають відмінити прийом іГКС (або раніше призначених системних ГКС), оскільки це може зумовити потенційно небезпечне загострення БА; непризначення ж системних ГКС у разі тяжкого загострення БА може призвести до серйозних наслідків. Тривалий прийом системних ГКС іноді необхідний для лікування тяжкої БА, а раптова їх відміна може бути небезпечною.

3. Пацієнти з БА мають продовжувати базисну терапію, а в разі погіршення стану діяти за стандартною схемою.

4. Пацієнтам із БА рекомендовано продовжувати лікування інгаляційними препаратами, які призначив лікар. При загостренні БА хворі мають отримувати короткий курс оральних ГКС згідно з передбачуваним планом дій для запобігання серйозним наслідкам. У деяких випадках пацієнти з тяжкою БА потребують довготривалого лікування оральними ГКС додатково до інгаляційної терапії. Таке лікування за можливості необхідно продовжувати в найменшій дозі в пацієнтів із високим ризиком тяжких нападів / загострень. Щодо біологічної терапії, то її застосовують у пацієнтів із тяжкою БА з метою обмеження потреби в оральних ГКС.

5. За можливості слід обмежити використання небулайзерів при нападах БА через ризик дисемінації COVID-19 на оточуючих.

6. Під час тяжких нападів БА перевага надається застосуванню інгаляторів за допомогою спейсеру. Незважаючи на лікування тяжких нападів БА, підтримувальна інгаляційна терапія має продовжуватись як удома, так і в госпіталі.

7. Пацієнти з алергічним ринітом мають продовжувати лікування назальними ГКС, якщо вони призначені лікарем.

8. Рутинну спірометрію слід тимчасово відкласти для зменшення ризику вірусної трансмісії і за нагальної потреби застосувати адекватні контрольні заходи проти поширення інфекції.

COVID-19 – гостре респіраторне захворювання, тяжкість перебігу якого варіює від легкого гриппоподібного стану до тяжкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому з летальним кінцем. Дотримання чітких алгоритмів надання медичної допомоги, правил інфекційного контролю, розробка маршруту пацієнтів із підозрюваною/підтвердженою інфекцією COVID-19 сприяють запобіганню поширенню інфекції та є необхідними умовами подолання пандемії COVID-19. З огляду на постійне оновлення інформації щодо менеджменту COVID-19, своєчасне та якісне навчання медичних працівників, забезпечення їх безперервного професійного розвитку та створення для них безпечних умов праці є вкрай важливими і без перебільшення життєво необхідними умовами виходу з пандемії з найменшими втратами.

Підготувала **Анастасія Козловська**

Інозин пранобекс у профілактиці та лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій, у тому числі COVID-19

Відповіді на часті питання медичних працівників



Жирі Беран

24-26 квітня, у рамках робочої програми Першого міжнародного on-line конгресу «Pandemic STOP», було заслухано доповідь професора Жирі Берана, завідувача кафедри тропічної медицини і медицини подорожей та імунізації Інституту післядипломної освіти в Празі, директора медичного Центру вакцинації і подорожей (м. Градец-Кралове, Чеська Республіка). Професор брав участь у багатьох дослідженнях гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), зокрема COVID-19, і у своїй клінічній практиці щодня стикається з цією проблемою. Жирі Беран представив широкому загалу цікаву інформацію стосовно того, як добре відомий противірусний лікарський засіб з імунomodуючими властивостями – інозин пранобекс здатен підсилювати цитотоксичну дію NK-клітин людини під час лікування ГРВІ, включаючи COVID-19. Раніше спікер опублікував статтю, в якій зібрав і об'єднав деякі результати в Чеській Республіці та за кордоном щодо вивчення та аналізу даних ефективності інозину пранобексу при лікуванні згаданої патології. Стаття представлена у форматі «питання – відповідь» і орієнтована не лише на лікарів, а й на широке коло читачів, тому деякі імунологічні процеси й відомості з вірусології автор намагався пояснити якомога доступніше для розуміння. Представляємо вашій увазі адаптований переклад статті професора Жирі Берана.

Яким чином діє імунна система проти вірусу, що проникає в організм людини?

На видах вірусів і на їхній будові зупинятися не буду, оскільки ця інформація доступна в багатьох джерелах. Отже, щойно вірус потрапляє в організм людини, він намагається якнайшвидше проникнути в сприйнятливую клітину хазяїна для забезпечення власної реплікації. Сприйнятлива клітина-хазяїн має на своїй поверхні рецептор, з яким вірус зв'язується за допомогою свого глікопротеїнового шипа, після чого проникає в клітину. Усередині клітини відбуваються процеси репродукції та збирання вірусу.

Коли вірус проникає всередину клітини, клітини імунної системи хазяїна не спроможні його «бачити», тому не знають, що клітина-хазяїн інфікована. Для вирішення цієї проблеми клітини використовують основну систему гістосумісності (HLA – людський лейкоцитарний антиген) для представлення на поверхні клітини пептидів, що знаходяться всередині неї. Це дає змогу клітинам продемонструвати на своїй поверхні, які компоненти в них є чужорідними, а які – власними. **Якщо клітина заражена вірусом, фрагменти білків і пептиди, продуковані вірусом, також будуть представлені на її поверхні.**

Лейкоцити природного (природженого) імунітету циркулюють в організмі і перевіряють поверхню клітин на предмет аномалій. Найважливішим класом серед лейкоцитів природного імунітету є так звані NK-клітини (natural killers; природні клітини-вбивці). **Щойно NK-клітини виявляють вірус у будь-якій клітині, вони намагаються знищити її (за допомогою перфорування й гранзимів)** (<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/immune-responses-viruses>).

NK-клітини слугують для уповільнення інфекційного процесу від самого початку інфікування, щоб забезпечити достатню кількість часу для активації адаптивного імунітету, який у здорових людей зупиняє інфекційний процес. Спочатку вірус має бути представлений імунній системі антигенпрезентувальними клітинами (АПК) та Т1-хелперами. Після цього відбувається клональна проліферація, імунна система продукує нові клони специфічних клітин, так званих цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ). Вони, як і NK-клітини, здатні знищувати заражені вірусом клітини, але з більшою специфічністю. Т-лімфоцити, що утворюються у відповідь на вплив певного вірусу, знищують лише клітини, заражені цим вірусом, тоді як NK-клітини знищують будь-який вірус в організмі людини. Також виробляються специфічні антитіла, які зв'язуються з циркулюючим вірусом і намагаються його позначити, сгрупувати, нейтралізувати тощо.

Достатній рівень NK-клітин від самого початку інфекційного процесу є вкрай важливим для захисту від вірусної інфекції та подальшого прогнозу.

Чи відбувається проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітини людини і розвиток інфекції COVID-19 якимось специфічним шляхом, якщо порівняти з іншими вірусними інфекціями?

На підставі поточних досліджень ми знаємо, що значна частка генетичної інформації, що кодує вірус SARS-CoV-2, схожа на таку в коронавірусу, виділеному в кажана (*Rhinolophus affinis*). З іншого боку, поверхневі глікопротеїнові шипи, напевне, походять від коронавірусів, виділених у малайських ящерів (*Manis javanica*).

Причина швидкого поширення вірусу SARS-CoV-2 в організмі людини полягає не лише в тому, що вірус зв'язується з ACE2-рецептором за допомогою глікопротеїну (і, на жаль, ці рецептори більше представлені на апікальному, ніж на базальному боці сприйнятливих дихальної системи й травного тракту), оскільки раніше цей рецептор також зв'язував SARS-CoV. Проте в SARS-CoV-2 відбулися зміни глікопротеїнового шипа, особливо його субодиниці S1, і виникла нова версія рецепторзв'язувального домену (РЗД) до ACE2-рецептора. Зв'язок ACE2 і РЗД є дуже сильним. Другим негативним фактом є те, що вірус SARS-CoV-2 і його глікопротеїнові субодиниці S1 і S2 відщепляють одні від одних протеазами людини (фурином) і таким чином набагато легше зв'язуються зі сприйнятливою клітиною-хазяїном і проникають всередину. Майже так само в клітині дихальних шляхів і легень проникає високопатогенний вірус пташиного грипу (HPAI). Вірус SARS-CoV-2 має оптимальну комбінацію для поширення й розвитку інфекції. Для отримання додаткової інформації, будь ласка, перейдіть за посиланням: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

З огляду на сильний зв'язок РЗД глікопротеїну SARS-CoV-2 з рецептором клітини-хазяїна ACE2, необхідний належний рівень NK-клітин, що сповільнюють розвиток інфекційного процесу доти, доки розвинеться адаптивний імунітет, який забезпечує ЦТЛ і антитіла. **Отже, доцільно збільшити активність і кількість NK-клітин як найважливішого компонента природного імунітету для захисту від вірусної інфекції COVID-19 в осіб із високим рівнем впливу вірусу (які щоденно контактують із COVID-19-позитивними пацієнтами).**

Що таке інозин пранобекс і чи є він зареєстрованим препаратом? Чи доступний він у Чеській Республіці?

Спочатку інозин пранобекс, широко відомий як інозин ацедобен димепранол, або метизопринол, був схвалений у 1971 р. і сьогодні продається більш як у 70 країнах світу для лікування вірусних інфекцій. Завдяки детальним імунологічним дослідженням, особливо у Великій Британії

впродовж останніх 5 років, ми знаємо, як він працює. Препарат ефективний для лікування гострих і хронічних вірусних інфекцій. Інозин пранобекс виявляє комплексний вплив на імунну систему, для захисту від вірусної інфекції він модулює цитотоксичність адаптивного імунітету через Т-клітини і природний імунітет – переважно через NK-клітини. Кількість NK-клітин достовірно збільшується вже через 90 хв після прийому інозину пранобексу, а на 5-й день застосування препарату рівень NK-клітин збільшується вдвічі проти початкового.

При ГРВІ застосування інозину пранобексу забезпечує зменшення тривалості симптомного періоду.

Інозин пранобекс – це противірусний препарат непрямої дії, спрямованої проти будь-якого вірусу (герпесу, гострої респіраторної інфекції або кору) завдяки дуже швидкій активації природженого імунітету і його противірусного компонента – NK-клітин.

Дія NK-клітин в організмі людини проти вірусної інфекції є неспецифічною, але швидкою і послідовною.

Чи зареєстрований інозин пранобекс для лікування ГРВІ?

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>) було продемонстровано, що інозин пранобекс достовірно прискорює усунення симптомів при ГРВІ. Дослідження показало, що препарат може бути ефективний навіть у не максимальній дозі – 2 таблетки тричі на добу.

На рисунку можна побачити, що при застосуванні препарату по 2 таблетки тричі на добу достовірно виражений ефект лікування спостерігається на 7-й і 8-й дні, коли різко збільшується кількість пацієнтів без будь-яких симптомів.

На підставі цього дослідження інозин пранобекс у деяких країнах зареєстрований для лікування ГРВІ. У країнах, де препарат не зареєстрований за цими показаннями, він може застосовуватися поза інструкцією (off-label) (<http://www.olecich.cz/encyklopedie/muze-lekar-pouzit-nejakylekneschvalenym-zpusobem>).

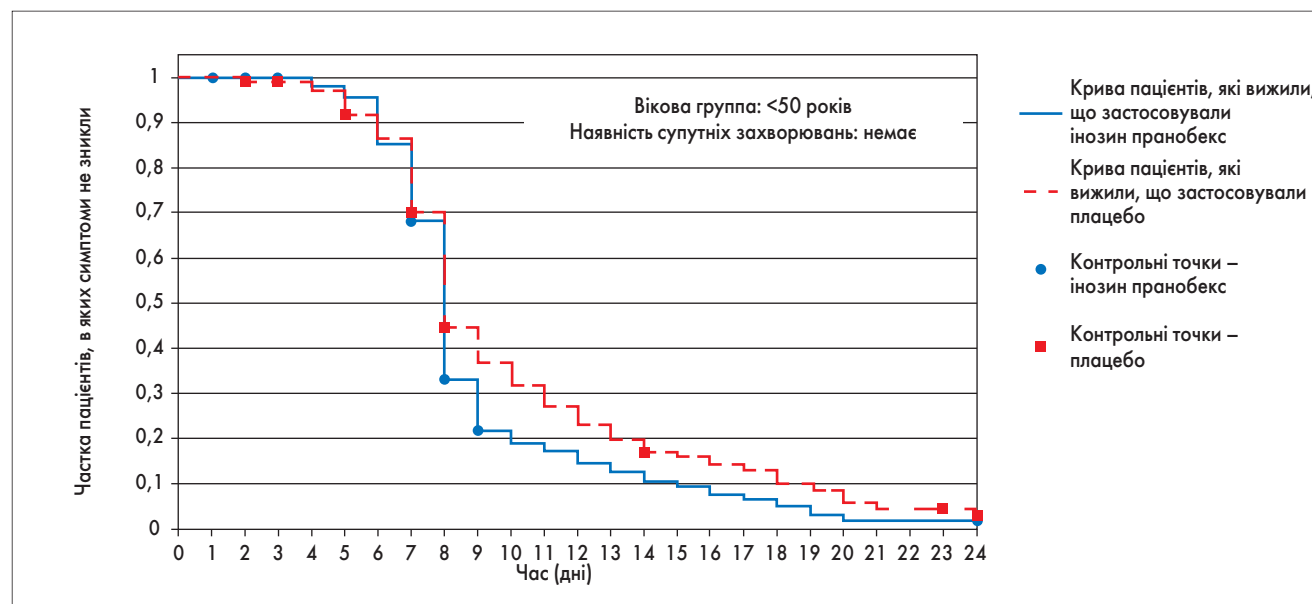


Рис. Динаміка усунення симптомів на тлі застосування інозину пранобексу та плацебо

Як інозин пранобекс стимулює імунну систему та окремі її компоненти?

Інозин пранобекс стимулює імунну систему, яка на початку інфекції COVID-19 уражається несуттєво (лімфопенія розвивається наприкінці 1-го тиж хвороби через пригнічувальну дію вірусу), і тому своєчасне застосування препарату має суттєво поліпшувати захисну функцію.

А. Інозин пранобекс активує NK-клітини, кількість яких підвищується вже через 90 хв після введення препарату, а через 5 днів застосування інозину пранобексу – принаймні вдвічі (<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.023>). NK-клітини здатні розпізнавати інфіковані вірусом клітини і знищувати їх за допомогою перфोरину та гранзимів. Таким чином, природний імунітет достатньою мірою бере участь у руйнуванні інфікованих клітин від самого початку інфекційного процесу і значно впливає на прогноз вірусної інфекції.

Б. Інозин пранобекс прискорює презентацію антигена і запускає адаптивну імунну відповідь, тобто вироблення вірусоспецифічних антитіл і ЦТЛ, здатних специфічно впливати на інфіковані вірусом клітини на пізнішій стадії захворювання (<https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>).

В. Останній продемонстрований ефект інозину пранобексу полягає в тому, що він покращує виявлення інфікованих клітин імунною системою завдяки посиленню метаболічних процесів усередині клітини, метою яких є позначення на поверхні інфікованої клітини, що вона дійсно заражена. У результаті заражена вірусом клітина краще й швидше розпізнається і знищується NK-клітинами (<http://dx.doi.org/10.1002/eji.201847948>).

Чому NK-клітини імунної системи важливі для захисту від вірусної інфекції, у тому числі COVID-19?

NK-клітини – це великі гранулярні клітини імунної системи, які належать до лімфоцитів. Вони здатні знищувати інфіковані вірусом клітини. NK-клітини належать до неспецифічної ланки імунної системи, природного імунітету. NK-клітини на своїй поверхні мають два типи рецепторів. Лектинові рецептори активують цитотоксичність (знищення клітини-мішені, інфікованої вірусом, за допомогою перфोरину та гранзимів), тоді як рецептори, що розпізнають молекули I класу МНС (HLA), викликають цю функцію. Якщо NK-клітини розпізнають комплекс HLA I на поверхні іншої клітини, вона залишається життєздатною. Однак якщо NK-клітини стикаються з клітиною, в якій комплекс HLA I відсутній або модифікований, вони негайно її знищують.

На початку вірусної інфекції популяція NK-клітин визначає, яким буде перебіг інфекційного процесу. Адаптивна імунна відповідь (особливо ЦТЛ-відповідь) може або розвинути дуже швидко і забезпечити усунення інфекції, або виявитися невдалою, що призведе до розвитку більш тяжких форм захворювання.

Тому NK-клітини надзвичайно важливі для захисту організму людини від вірусної інфекції, оскільки допомагають виграти час для розвитку адаптивного імунітету (<https://www.immunology.org/publicinformation/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/immune-responses-viruses>).

Чи може інозин пранобекс пригнічувати наступну імунну відповідь і чи буде імунний захист після лікування інозином пранобексом достатнім?

Інозин пранобекс посилює як природний, так і адаптивний імунітет, у результаті цього імунна відповідь на вірусну інфекцію подовжується. Застосування класичних противірусних препаратів у ранньому періоді інфекції зазвичай призводить до припинення реплікації та знищення сигналів, необхідних для надійної і сталої імунної відповіді. Компоненти імунної відповіді, які генеруються після інфікування, описані тут: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.

Яка ваша думка щодо підвищення рівня цитокінів унаслідок застосування інозину пранобексу у світі «цитокінового шторму», який імовірно має місце при гострому респіраторному дистрес-синдромі, що розвивається в пацієнтів із COVID-19?

В імунній системі є два основні класи цитокінів. Перший клас пов'язаний з активністю Th2 і гуморальним захистом, тут домінувальну роль відіграє [інтерлейкін] IL-6, який разом з іншими цитокінами відповідає за так званий цитокіновий шторм. До другого класу належать цитокіни, пов'язані з Th1-відповіддю і клітинним імунітетом (ЦТЛ і NK-клітинами), тут провідну роль відіграє IL-2. Обидва класи цитокінів мають перебувати в рівновазі. Інозин пранобекс активує імунну відповідь через цитокіни Th1-шляху, і, на мій погляд, його використання має зумовлювати ефект, протилежний такому

при каскаді IL-6. Таким чином, застосування інозину пранобексу не призводить до виникнення або підтримання «цитокінового шторму».

Як і в якій дозі слід призначати інозин пранобекс при COVID-19?

При COVID-19 інозин пранобекс необхідно призначати відразу після встановлення в пацієнта діагнозу цієї інфекції. Найкращий варіант – прийняти першу дозу препарату щойно з'явилися перші симптоми захворювання, а саме лихоманка, кашель, біль у м'язах і суглобах, нездужання. Це єдиний спосіб використати весь потенціал препарату для захисту від вірусної інфекції шляхом вироблення NK-клітин і стимуляції адаптивного імунітету.

Для лікування COVID-19 рекомендується застосовувати максимальну дозу – по 2 таблетки 4 р./добу (4 × 1000 мг = 4 г/добу). Тривалість лікування має становити 7-10 днів або 2 дні після зникнення симптомів.

Для дітей віком від 1 до 12 років дозування становить 50 мг/кг маси тіла, тобто 1 таблетка на 10-20 кг маси тіла. В інших випадках дозування таке саме, як у дорослих пацієнтів.

Не потрібно ретельно дотримуватися 6-годинних інтервалів між прийомом разових доз, оскільки зсув інтервалу на 1-2 год не вплине на послідовність стимуляції імунної системи.

Можливо, немає необхідності призначати інозин пранобекс молодим здоровим особам (без основного хронічного захворювання) та пацієнтам із легкими симптомами. Інозин пранобекс треба призначати як стартову терапію медичним працівникам, особам старше 50 років і пацієнтам із хронічними захворюваннями.

Крім того, інозин пранобекс слід застосовувати в осіб, які зазнавали багаторазового впливу інфекції під час інкубаційного періоду, наприклад у медичних працівників, які контактують із пацієнтами з COVID-19, стоматологів, які також безпосередньо контактують із пацієнтами, і представників інших професій, де не можна виключити повторювані контакти з інфікованими особами.

Призначення інозину пранобексу при дуже тяжких інфекціях і первинній вірусній пневмонії, вочевидь, не буде так само ефективним. Проте в період, що передує вакцинації проти кору, було показано, що інозин пранобекс ефективний щодо профілактики смерті від ускладнень кору, зокрема первинної корової пневмонії (табл.).

Чи можна використовувати інозин пранобекс як профілактичний засіб, і якщо так, то в якій дозі і на який термін?

Особи, що багаторазово контактують із хворими на COVID-19, мають дуже високий ризик розвитку захворювання. На жаль, інкубаційний період є тривалим, тому впродовж 1-го тиж цього періоду людина може неодноразово додатково інфікуватись, про що не знатиме сама, і не повідомить лікаря. Результатом стане дуже тяжка форма інфекції.

Особам, які безпосередньо надають допомогу пацієнтам із COVID-19 і доглядають за ними (фахівці першого етапу медичної допомоги), я б рекомендував так зване інтервальне профілактичне застосування інозину пранобексу по 1 таблетці двічі на добу (2 × 500 мг) впродовж 10 днів, потім – перерва 20 днів, після чого курс повторюють ще двічі.

Це забезпечує суттєве збільшення та підтримання на високому рівні кількості NK-клітин. Значуща частка функціональних NK-клітин серед лімфоцитів може уповільнити розвиток можливої COVID-19 у медичних працівників, що зазнали впливу вірусу.

У разі розвитку COVID-19 я б радив медичним працівникам негайно перейти від профілактичної дози інозину пранобексу до лікувальної при ГРВІ – по 2 таблетки 4 р./добу (4 × 1000 мг) упродовж 7-10 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів.

Таблиця. Аналіз застосування інозину пранобексу в 200 дітей, госпіталізованих із приводу кору чи його ускладнень (100 пацієнтів приймали плацебо, 100 – інозин пранобекс)			
Захворювання	Інозин пранобекс	Плацебо	Усього
Інфекційне захворювання з летальним кінцем	6	15	21
Інфекційне захворювання без летального кінця	94	85	179
Усього	100	100	200
Примітка. Інозин пранобекс призначали в дозі 100 мг/кг маси тіла; було продемонстровано статистично достовірну різницю (0,05<p<0,025) щодо профілактики летального кінця внаслідок інфекції (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gallais+H+inosine).			

Чи є пацієнти, яким не можна рекомендувати застосування інозину пранобексу?

Перш ніж рекомендувати пацієнтам інозин пранобекс для лікування або профілактики, потрібно оцінити показання й протипоказання, а також рекомендації, специфічні для конкретної країни.

Препарат необхідно використовувати з обережністю, якщо пацієнт застосовує інгібітори ксантиноксидази або урикозуричні засоби, зокрема діуретики.

Інозин пранобекс можна призначати після застосування імунодепресантів, але не одночасно з ними, оскільки вони можуть виявляти фармакокінетичний вплив на бажаний терапевтичний ефект. Одночасний прийом зидовудину (АЗТ, азидотимідин) збільшує утворення АЗТ-нуклеотидів унаслідок багатьох механізмів, серед яких збільшення плазмової біодоступності АЗТ і підвищення внутрішньоклітинного фосфорилювання в моноцитах крові людини. У результаті інозин пранобекс підсилює ефект АЗТ.

Інозин пранобекс може призводити до короткочасного підвищення вмісту сечової кислоти в сироватці крові та сечі, хоча зазвичай її рівень лишається в межах норми (за верхню межу норми прийнято значення 8 мг%), особливо в чоловіків і літніх осіб обох статей. Підвищення рівня сечової кислоти зумовлене катаболічним метаболізмом інозинової частини препарату в сечову кислоту. Це не пов'язано з основним, зумовленим ліками, пошкодженням відповідного ферменту або функції ниркового кліренсу. Отже, пацієнтам, які мають в анамнезі подагру, гіперурикемію, сечокам'яну хворобу, а також порушення функції нирок, інозин пранобекс призначають з обережністю. У таких пацієнтів під час лікування потрібно проводити ретельний моніторинг рівня сечової кислоти.

У деяких людей можуть розвинути гострі реакції гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія). У таких випадках застосування інозину пранобексу треба припинити.

Пшеничний крохмаль, який входить до складу препарату, містить дуже низький рівень глютену, тому препарат вважається безглютеновим. Таким чином, у пацієнтів із целиацією інозин пранобекс не зумовлює негативних ефектів. Одна таблетка містить не більш як 10,5 мкг глютену. Пацієнтам з алергією на пшеницю (відмінна від целиації) не слід приймати цей препарат.

Специфічні рекомендації для Великої Британії доступні тут: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2824/smcp>

**Висновки
Рекомендації щодо застосування інозину пранобексу при COVID-19**

- Для лікування COVID-19 рекомендується використовувати максимальну дозу – 2 таблетки 4 р./добу (4 × 1000 мг = 4 г/добу). Тривалість лікування має становити 7-10 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів.
- Немає необхідності чітко дотримуватися 6-годинних інтервалів між прийомами разових доз, оскільки зміщення інтервалу на 1-2 год не може вплинути на послідовну стимуляцію імунної системи.
- Інозин пранобекс слід почати застосовувати якомога раніше після появи перших симптомів захворювання, таких як лихоманка, кашель, біль у м'язах і суглобах, нездужання.
- Інозин пранобекс треба призначати як стартову терапію медичним працівникам, особам старше 50 років і пацієнтам із хронічними захворюваннями. Крім того, інозин пранобекс застосовують в осіб, які зазнали багаторазового впливу інфекції під час інкубаційного періоду, наприклад у медичних працівників, які контактують із хворими на COVID-19, стоматологів, в яких є прямий контакт із пацієнтами, і в представників інших професій, де не можна виключити повторювані контакти з інфікованими.
- Інозин пранобекс не показаний для лікування тяжких форм COVID-19 і її ускладнень.

Рекомендації з профілактики тяжких форм інфекції COVID-19

Особам, які безпосередньо надають допомогу пацієнтам із COVID-19 і доглядають за ними (фахівці першого етапу медичної допомоги), або мешканцям будинків престарілих рекомендується інтервальне профілактичне застосування інозину пранобексу по 1 таблетці двічі на добу (2 × 500 мг) упродовж 10 днів, потім – перерва в прийомі препарату 20 днів, після чого курс повторюють двічі.

Адаптований переклад з англ. Євгенія Канівця

Повна версія статті за посиланням: <https://www.prolekare.cz>

СВІТОВІ НАУКОМЕТРИЧНІ БАЗИ ДАНИХ

лікування різноманітних вірусних захворювань
НОВІРИН (inosine pranobex)

NCBI

PubMed

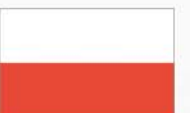
BNF British
National
Formulary 



INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study



[**INOSINE PRANOBEX** - cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro]



INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study



Oral **INOSIPLEX** in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial



Multicenter randomized study of **INOSINE PRANOBEX** versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients



INOSINE PRANOBEX enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression



INOSINE PRANOBEX: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12436/01/01 від 12.04.2017.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. www.vitamin.com.ua



HIKCAP®

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



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-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 H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-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 HIKCAP® 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 ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$).¹ Jáuregui I et al. J Invest 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 HIKCAP® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**

