



№ 3 (52)
2020 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія

CINRYZE
C1 inhibitor (human)

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

↓
С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹

8+
С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²

💉
1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп

✓
можливість покращити якість життя³

✓
лікування, яке добре переноситься²



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

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та після реєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойєр 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

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

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



ТієНАМ^{®*}

(іміпенем/циластатин натрію, MSD)



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу ТієНАМ[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

Показання. Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринов). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату ТієНАМ[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринов. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку

псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат ТієНАМ[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі. Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом. Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату ТієНАМ[®] потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат. Препарат ТієНАМ[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія; Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002

НЕ-біоеквівалентність: чим оригінальний антибактеріальний препарат іміпенем/циластатин відрізняється від генериків

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та установи, які регулюють обіг лікарських засобів (ЛЗ) (DRA – Drug Regulatory Agencies), використовують термін «біоеквівалентність» для позначення ідентичності оригінальних лікарських препаратів та їхніх копій, так званих генериків. Генерики, за визначенням Європейської федерації асоціацій фармацевтичних виробників (EFPIA), – це відтворення інноваційного препарату, на який закінчився термін патентного захисту. Своєю чергою, біоеквівалентність лікарських препаратів означає, що оригінальний лікарський засіб і генерик містять таку саму концентрацію діючої речовини (фармакологічна еквівалентність) та характеризуються однаковим фармакокінетичним профілем (фармакокінетична еквівалентність). При цьому обидва препарати – оригінальний та його генерик – мають ідентичну ефективність *in vivo* (терапевтична еквівалентність). Проте є вагомі експериментальні докази того, що концепція біоеквівалентності може бути хибною і деякі генерики не є абсолютно зіставними з оригінальним прототипом. Так, термін «біоеквівалентність» дійсно може застосовуватися щодо синтетичних антимікробних препаратів (наприклад, метронідазолу, ципрофлоксацину та флуконазолу – Agudelo M. et al., 2012; Rodriguez C.A. et al., 2015; Gonzalez J.M. et al., 2015), але не завжди – щодо препаратів, отриманих *sensu stricto* (тобто внаслідок життєдіяльності інших мікроорганізмів). До останніх належать аміноглікозиди, пеніциліни та глікопептиди (Zuluaga A.F. et al., 2010; Rodriguez C.A. et al., 2010; Vesga O. et al., 2010).

Виробництво комплексних ЛЗ потребує неабиякої бази знань, недоступної для виробників генеричних API (active pharmaceutical ingredients – активних фармацевтичних інгредієнтів), деякі з компонентів є дуже складними для відтворення (Agudelo M. et al., 2015). Проста та доступна реклама генеричних ЛЗ (або генериків), схвалена ВООЗ та DRA, мала на меті впровадження ідеальної моделі для збільшення доступності ЛЗ із величезною економічною вигодою. І на перший погляд, ця концепція працювала достатньо добре. Водночас деякі дані красномовно свідчать, що за таку модель суспільство може заплатити значно більшу ціну – своїм здоров'ям. Надзвичайно важливо проводити дослідження, метою яких є виявлення можливих фармакологічних недоліків генеричних препаратів, перш ніж заявляти про їхню біоеквівалентність (Agudelo M. et al., 2019).

Карбапенеми – антибактеріальні препарати (АБП), що широко застосовують для боротьби з мультирезистентними збудниками інфекційних захворювань, – мають широкий спектр терапевтичної ефективності (Parr-Wallace K.M. et al., 2011). Принциповий інтерес становить питання: чи дійсно генерики іміпенему/циластатину (першого схваленого для використання представника класу карбапенемів) терапевтично еквівалентні оригінальному антибактеріальному препарату іміпенему Тіенам® (виробництва компанії Merck Sharp & Dohme, Нідерланди). У лютому 2019 р. були опубліковані результати дослідження М. Agudelo та співавт., в якому оцінювалась ефективність *in vivo* генерика іміпенему/циластатину, офіційно зареєстрованого як лікарський засіб у багатьох країнах, щодо диких (WT – wild-type) і мультирезистентних (multi-drug MDR) грампозитивних коків, ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бацил, у порівнянні його з оригінальним лікарським препаратом Тіенам®.

Матеріали та методи

Штами бактерій *Staphylococcus aureus* GRP-0057, *Klebsiella pneumoniae* GRP-0107, *Pseudomonas aeruginosa* strains GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 та ATCC27853 (American Type Culture Collection (ATCC) – некомерційна організація, яка займається зберіганням і поширенням стандартних еталонних мікроорганізмів для досліджень), штам 27853 – *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter) Migula використовувалися для інфікування мишей у різних наукових моделях. Для проведення дослідження АБП були придбані у відомих місцевих аптеках, відновлення препаратів здійснювалося відповідно до інструкції виробника. Зокрема, дизайн дослідження передбачав порівняння ефективності іміпенему/циластатину у вигляді генерика та оригінального препарату Тіенам®. Згадані АБП ліцензовані для використання в людей організацією INVIMA (National Food and Drug Surveillance Institute – Національний інститут нагляду за харчовими продуктами та лікарськими засобами). Обидва ЛЗ представляли собою флакони з ліофілізованим порошком, який містив іміпенем 500 мг та циластатин 500 мг.

Дослідження *in vitro*

Вивчення чутливості до АБП. Обидва препарати – генерик і Тіенам® – порівнювалися відповідно до їхніх

мінімальних інгібувальних (MIC – мінімальна інгібувальна концентрація) та бактерицидних (MBC – мінімальна бактерицидна концентрація) концентрацій, ефективних як проти *S. aureus* GRP-0057, *K. pneumoniae* GRP-0107 (обидва WT отримані від пацієнтів із бактеріємією), так і проти ATCC27853 (WT), *P. aeruginosa* GRP-0019 (WT), GRP-0049 (MDR, чутливий до карбапенемів) та GRP-0036 (MDR, резистентний до карбапенемів). Статистична значущість і середнє геометричне MIC та MBC обох препаратів були визначені за методом «Mann–Whitney–Wilcoxon».

Мікробіологічний аналіз. Фармацевтична еквівалентність генерика та оригінального Тіенаму була оцінена шляхом порівняння їхніх стандартних кривих, отриманих із попереднім застосуванням мікробіологічного аналізу. Обидва препарати одночасно випробовувалися на пластині розміром 36×36 см. Досліджені 10 варіантів концентрацій іміпенему, і кожна з них була відтворена 12 разів та інкубувана протягом 18 год при 37 °C в аеробній атмосфері. Стандартні криві були отримані шляхом побудови лінійної регресії log-трансформованих концентрацій (log₁₀ мг/л) через нанесення на відповідні інгібувальні зони в міліметрах (середній діаметр та стандартне відхилення 12 інгібувальних зон відповідно до різних концентрацій). Параметри лінійної регресії порівнювали шляхом CFA (curve-fitting analysis – дослівно «метод знаходження кривої підгонки») та Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Згідно з умовами дослідження фармацевтичну еквівалентність препаратів можна визнати доведеною тоді, коли регресійні лінії генерика та оригінального препарату є паралельними та накладаються одна на одну без значущих відмінностей. Своєю чергою, наявність суттєвих відмінностей між кривими демонструвала би, що препарати не є фармакологічно еквівалентними (Glantz S.A. et al., 2002).

Стандартні криві HPLC UV. Для виготовлення зразків генериків та оригінальних препаратів використовувалася методика HPLC-UV (High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet – високоефективна рідинна хроматографія) – один із методів аналізу й розділення складних сумішей. Кожен зразок опрацьовувався протягом 15 хвилин. Температура автоматичного відбору проб підтримувалася на рівні +8 °C, а об'єм ін'єкції становив 50 мкл. Усі зразки аналізувалися двічі.

Стабільність у стерильному фізіологічному сольовому розчині. Вплив температури на стабільність іміпенему/циластатину вивчався протягом 24 годин. Напівлогарифмічні графіки концентрацій API, pH та оптичної щільності були побудовані для визначення швидкості та послідовності деградації іміпенему. Після відновлення препаратів у стерильному 0,9% сольовому розчині концентрація та ефективність API вивчалися безпосередньо після розчинення порошку та через 24 години.

Фармакокінетика однієї дози препарату в мишей, інфікованих *P. aeruginosa* GRP-0019. Генерик і оригінальний препарат іміпенему вивчалися одночасно в дозуваннях 10; 20 та 40 мг/кг.

Дослідження *in vivo*

Етичні міркування. Протокол експерименту був ретельно вивчений та затверджений Комітетом з етики експериментів над тваринами Університету Антіокії

(м. Медельїн, Колумбія). Були визначені чіткі гуманні кінцеві точки тварини, яка піддається експериментам із залученням інфекційного агента. У ході цього дослідження кожна тварина оцінювалася протягом години кожні 3 год для ідентифікації найбільш ранніх клінічних ознак потенційної смерті або поганого прогнозу щодо якості життя, серйозних страждань, болю чи переживань. Згідно з протоколом випробування в разі досягнення будь-якого зі специфічних критеріїв життя піддослідної тварини мусить бути негайно припинене (Neely M. et al., 2006).

Методика імуносупресії мишей та інфікування ін'єкціями в стегно. Пригнічення імунітету мишей виду *Udea: ICR(CD-1)* віком 6 тиж та масою 23–27 г було досягнуто введенням імуносупресивних ін'єкцій циклофосфаміду інтраперитонеально протягом 4 днів (150 мг/кг) напередодні та в 1-й день (100 мг/кг) після інфікування. Через 16 год після введення другої дози циклофосфаміду в стегно тварин вводилися ін'єкції бактерій *S. aureus* GRP-0057, 0,3–5,30 log₁₀ колонієутворювальних одиниць (КУО). Миші були розділені на 2 групи – для вивчення ефективності генерика та оригінального препарату відповідно. Після закінчення дослідження мишей евтаназували та розтинали за асептичною методикою, після чого зразки матеріалу гомогенізували, висівали дублікатами на тверді середовища та інкубували в аеробних умовах при температурі 37 °C протягом 18 годин. Дані реєстрували як log₁₀ КУО/г, а межа виявлення становила 2,0 log₁₀ КУО/г. Аби визначити чистий антибактеріальний ефект препаратів, кількість КУО, що залишилася в стегах мишей після 24 год лікування, віднімали від кількості КУО, що зросла на стегах контрольних мишей за той самий період.

Модель мишей з пневмонією. Модель оцінки *in vivo* бактерицидної ефективності антибіотиків при серйозних респіраторних інфекціях, зокрема пневмоніях, була стандартизована та оптимізована. Виявлено, що природна тенденція мишей до групування в процесі аерозолізації сприяє збільшенню кількісної різниці бактеріальних клітин, які досягають альвеол. Це запобігає розвитку летальної інфекції в тих мишей, які перебувають під іншими тваринами в групі. Для вирішення цієї проблеми науковці кількісно оцінили, яким чином положення миші в аерозольній камері впливає на процес інфікування. У результаті можливість переміщення мишей було обмежено шляхом розміщення тварин по троє в маленьких сітчастих клітках, що перешкоджає їх групуванню і сприяло рівномірному розподілу мишей в аерозольній камері. Такий підхід дав можливість мінімізувати кількісну різницю в об'ємі інфікувального матеріалу, рості бактерій в легенях та часі настання смерті (100% за годину після 45-ї експозиції).

Модель мишей з пневмонією була стандартизована та відтворена за такими умовами: тваринам пригнічували імунітет за вищеописаною схемою і протягом 45 хв піддавали дії аерозолі, що містив *K. pneumoniae* GRP-0107 (10⁹ логарифмічних КУО/мл); контрольну групу евтаназували через 15 хв (тобто через годину після початку аерозолізації). Лікування із застосуванням АБП (3 тварини на дозу) починали через 14 год після

Продовження на стор. 4.

НЕ-біоеквівалентність: чим оригінальний антибактеріальний препарат іміпенем/циластатин відрізняється від генериків

Продовження. Початок на стор. 3.

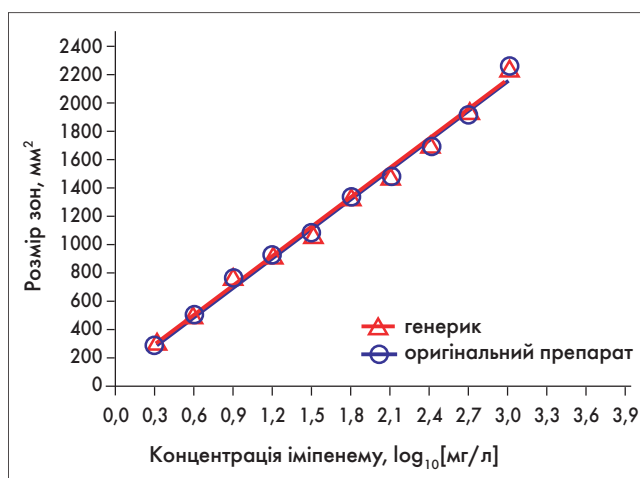


Рис. 1. Визначення концентрації та сили API оригінального препарату й генерика іміпенему/циластатину за допомогою мікробіологічного аналізу

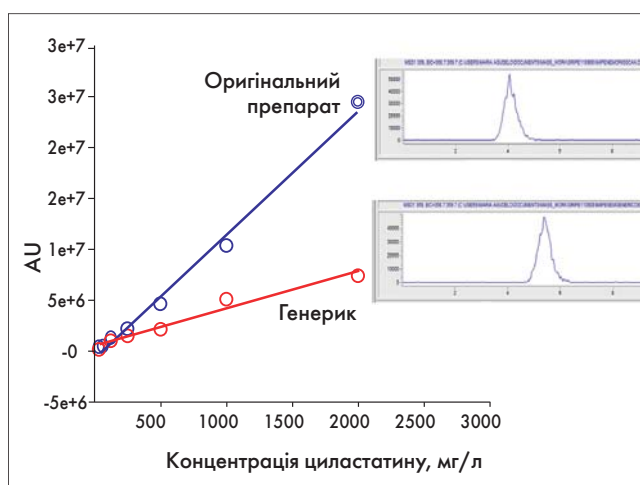


Рис. 2. Порівняння концентрацій циластатину в складі генерика та оригінального препарату

зараження і закінчували через 24 год, після чого тварин евтаназували та досліджували.

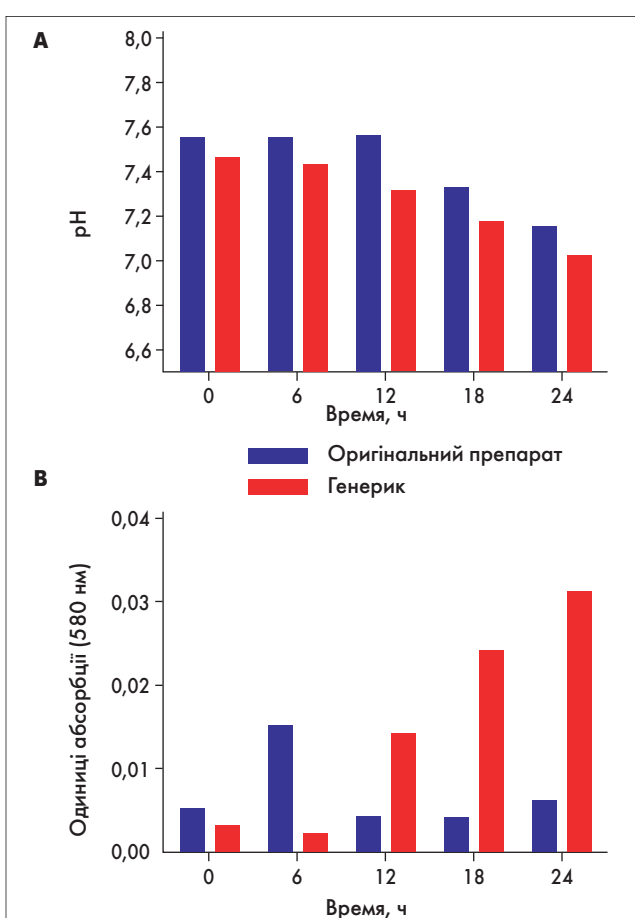


Рис. 3. Хімічна та фізична стабільність. Порівняння pH (А) та колориметричних змін (В) при кімнатній температурі (25 °С) генерика та оригінального препарату протягом перших 24 год після відновлення порошку

При цьому 2 експериментальні групи тварин — для дослідження генерика та оригінального препарату Тіенам® — лікували протягом 24 год різними дозами антибактеріального препарату (від 10 до 1280 мг/кг/добу), який вводили підшкірно q3h (quaе 3 hoga — кожні 3 год).

Модель мишей з менінгоенцефалітом. Використовувався протокол імуносупресії, описаний вище, після чого відбувалася інюкація бактерій безпосередньо в мозок шляхом ретроорбітальної ін'єкції (10 мкл) культур *P. aeruginosa* GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 або ATCC 27853. Розмір інюклята відрізнявся залежно від дизайну кожного експерименту. Багаторазові дози АБП у діапазоні від 20 до 2560 мг/кг/добу (від неефективних до максимально ефективних) вводили q3h шляхом підшкірних ін'єкцій по 200 мкл. В експериментальних групах та групі-контроль (останні отримували лише стерильний фізіологічний розчин) розпочинали терапію через 2 год після зараження і закінчували через 24 години. Після цього мишей евтаназували, а їхній мозок досліджували для підрахунку колоній бактерій та реєстрації даних.

Результати дослідження

Вивчення чутливості до АБП. При порівнянні середніх геометричних значень та діапазонів співвідношення MIC, MBC і MBC/MIC генерика та оригінального препарату Тіенам® щодо *S. aureus* GRP-0057, *K. pneumoniae* GRP-0107 та штамів *P. aeruginosa* ATCC27853, GRP-0019, GRP-0049, GRP-0036 суттєвих відмінностей виявлено не було.

Мікробіологічний аналіз. На рисунку 1 відображені стандартні криві, утворені лінійною регресією генерика та оригінального препарату Тіенам® відповідно. Між ними не було виявлено значущої різниці, що можна вважати доказом фармакологічної еквівалентності цих двох препаратів. Нелінійний регресійний аналіз продемонстрував, що всі дані на графіку належали тій самій сукупності — отже, вона відповідала одній кривій.

Однак необхідно зазначити, що The United States Pharmacopeia (Фармакопея США) для визначення фармацевтичної еквівалентності вимагає демонстрації не менше ніж 90% і не більше як 115% мічених

кількостей іміпенему і циластатину натрію. Оскільки мікробіологічний аналіз виявляв лише антимікробні сполуки (іміпенем), слід використовувати інший метод для визначення кількості циластатину, перш ніж дійти висновку, що ці продукти є дійсно фармацевтичними еквівалентами.

Стандартні криві HPLC UV для іміпенему. Визначення концентрації та сили API в еталонному оригінальному та генеричному препаратах не продемонстрували відмінностей. Таким чином, була показана фармацевтична еквівалентність оригінального препарату Тіенам® та генерика згідно з чинними нормами.

Стандартні криві HPLC UV для циластатину. Виявлено, що генерик містить на 30% меншу концентрацію циластатину, ніж оригінальний препарат Тіенам®, тобто співвідношення в генеріку іміпенему/циластатину дорівнює 1:0,7 (в оригінальному препараті — 1:1 відповідно). **Отже, незважаючи на те що концентрація іміпенему в генеріку та оригінальному препараті є однаковою, концентрація циластатину в генеріку — суттєво нижча. А це означає, що препарати не є фармакологічно еквівалентними (рис. 2).** Попри цю очевидну відмінність, у жодній з DRA країн, де згаданий генерик зареєстрований, не виявлено такої проблеми.

Порівняння стабільності препаратів у стерильному фізіологічному соловому розчині. Швидкість деградації препарату залежить від температури: найшвидша деградація відбувалася при температурі 37 °С. При цьому pH для генерика була нижчою за оригінальний препарат (рис. 3, А), і він демонстрував помітно вищу абсорбцію (рис. 3, Б).

Відразу після відновлення порошку препарати характеризувалися однаковою силою та концентрацією (рис. 4, А), але через 24 год після зберігання в холодильнику (4 °С) або при кімнатній температурі концентрація іміпенему в генеріку була нижча за таку в оригінальному препараті (рис. 4, В та 4, С відповідно). Водночас оригінальний препарат Тіенам® залишався стабільним при температурі 4° С протягом 24 год (і навіть 48 год). Обидва досліджувані препарати гідролізуються при зберіганні їх при фізіологічній температурі (37° С), і процес стає очевидним вже через 2 години. Таким чином, науковці дійшли висновку, що стабільність генерика при температурі 4 °С та 2 °С значно поступається такій оригінального препарату Тіенам®, тоді як при температурі 37 °С обидва препарати піддаються гідролізу однаково. Це пояснює те, чому криві оригінального та генеричного препаратів зближуються в разі підвищення показника температури (рис. 4, С).

Фармакокінетика (ФК) однієї дози препарату в мишей, інфікованих *P. aeruginosa* GRP-0019. Було продемонстровано, що компонент іміпенему в складі генерика був еквівалентним такому в оригінальному препараті. Порівняння середніх геометричних співвідношень AUC

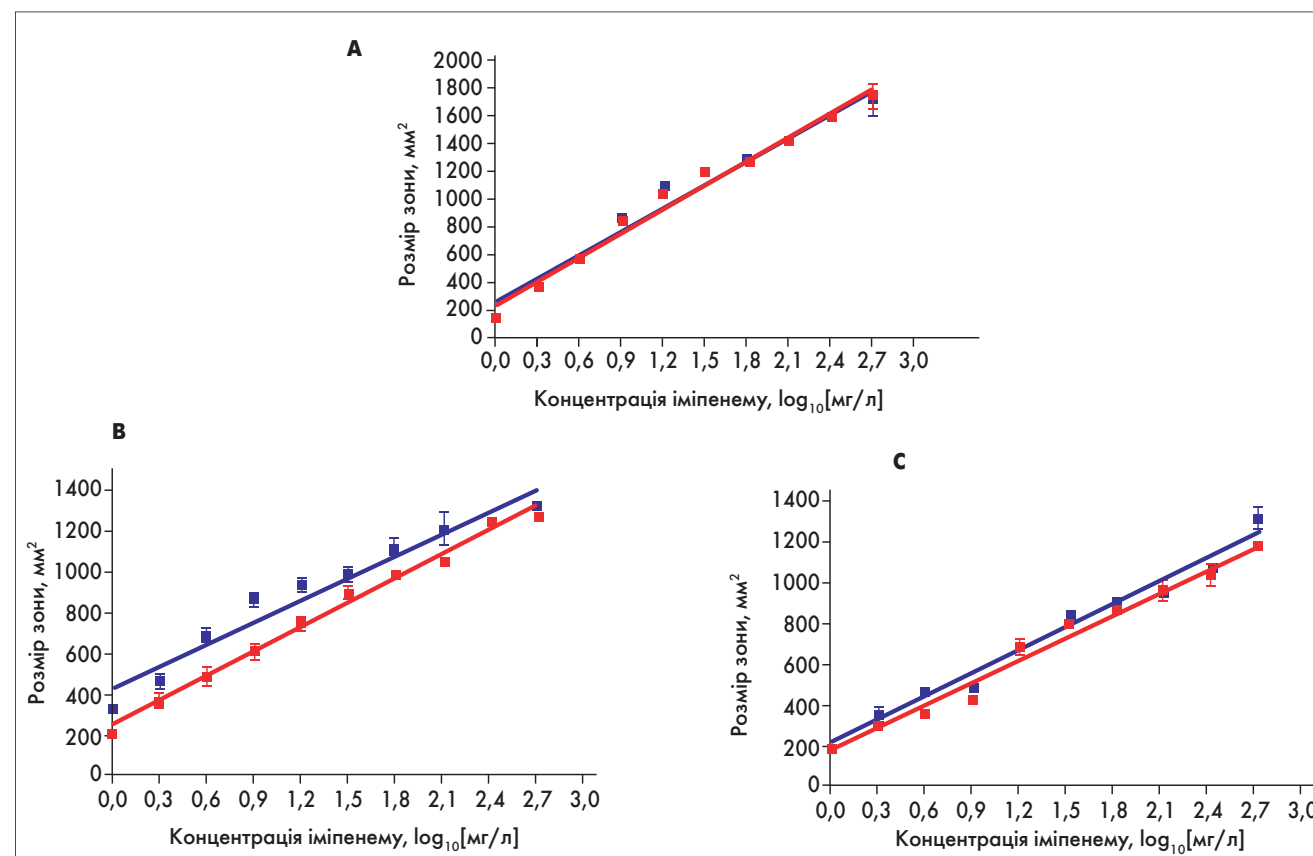


Рис. 4. Порівняння генерика та оригінального препарату відразу після відновлення порошку (А) та 24 год потому за умови зберігання при температурі 4 °С (В) і 25 °С (С) відповідно. Продemonстровано, що оригінальний препарат Тіенам® стабільніший за генерик

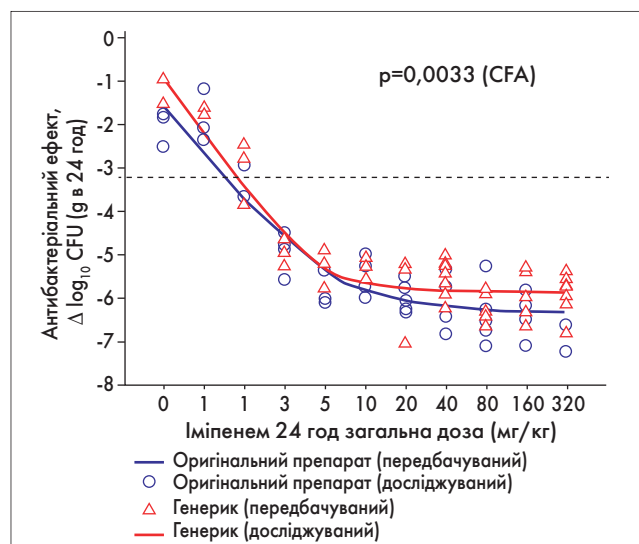


Рис. 5. Фармакокінетика (ФК) генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штаму *S. aureus* GRP-0057 у моделі інфекції стегна миші. Дані, показані на графіках, об'єднані з 5 незалежних досліджень двох препаратів. Продemonстровано, що оригінальний препарат Тіенам® стабільно ефективніший за генерик

генерик/оригінальний препарат становило 95% (90% ДІ 95-104), що вважається в межах допустимого (від 80 до 125%, згідно з нормативами DRA).

Аби визначити, чи є відмінності в ступені преципітації між генериком і оригінальним препаратом, науковці вивчали ФК дозування 80 мг/кг, яке досягає межі розчинності іміпенему/циластатину (10 мг/мл). В обох препаратах спостерігалася преципітація при даній концентрації, але пік для генерика був на третину нижчим, ніж в оригінального препарату. Це дає можливість припустити, що потенціал преципітації в генерика вище.

Результати дослідження *in vivo* порівняння терапевтичної ефективності препарату Тіенам® і генерика

Модель інфекції стегна, спричиненої з *S. aureus* GRP-0057. Генерик був набагато менш ефективним

за оригінальний Тіенам®, і це було підтверджено в декількох експериментах. Дані, відображені на рисунку 5, об'єднані з 5 незалежних випробувань, в яких генерик стабільно був менш ефективним за оригінальний Тіенам® ($p < 0,05$ для кожного окремого експерименту). Основна відмінність оригінального препарату та генерика – у різниці E_{max} (E_{max} – максимальний антибактеріальний ефект ($\log_{10}$ КУО/г) після 24 год лікування): $6,31 \pm 0,11$ проти $5,90 \pm 0,08 \log_{10}$ КУО/г через 24 год відповідно.

Модель пневмонії, спричиненої *K. pneumoniae* GRP-0107. Ця модель представляла складніший виклик науковцям для випробування АБП не лише через цільовий орган – легені, але й тому, що *K. pneumoniae* GRP-0107 (MIC=0,5 мг/л) у 33 рази менш сприйнятливий до іміпенему, ніж *S. aureus* GRP-0057 (MIC=0,015 мг/л). Це пояснює в 30 разів більшу кількість препарату, необхідну для досягнення 50% E_{max} , що відповідає первинному PDP ED50 (Primary pharmacodynamic parameters – первинні фармакодинамічні параметри, ED50 – ефективна доза, необхідна для досягнення 50% E_{max} , у мг/кг/добу) – математичному вираженню сили антибіотика. Таким чином, для досягнення максимальної ефективності модель пневмонії потребувала застосування набагато більших доз іміпенему, який, не досягаючи ліміту розчинності, виявляв помітний ефект Eagle у генериків, описаний рівнянням Крістопулоса (Christopoulos A. et al., 2001). Згаданий ефект полягає в парадоксальному та поступовому зниженні ефективності препарату у відповідь на збільшення дози (рис. 6, А). Аби визначити, чи насправді ефект Eagle описував поведінку генеричного препарату, даний фармакодинамічний патерн був проаналізований за інформаційними критеріями Акаїке. У результаті це було підтверджено з 80% ймовірністю. ФД оригінального препарату, навпаки, була описана рівнянням Хілла з 99% ймовірністю правильною.

Для того щоби запобігти преципітації іміпенему, на тваринній моделі науковці використовували більш

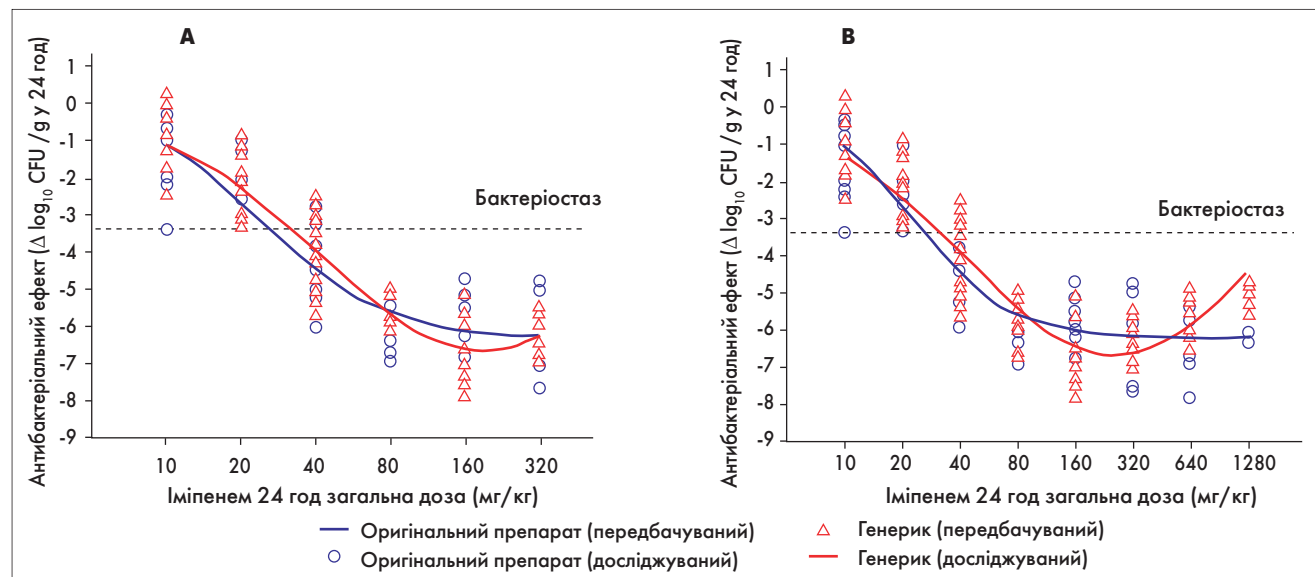


Рис. 6. ФД генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штаму *K. pneumoniae* дикого типу GRP-0107 у моделі інфекції легень миші. На відміну від Тіенаму ФД генерика діяла за рівнянням Гауса, а не Хілла, демонструючи добре охарактеризований ефект Eagle. Таким чином, генерик є фармацевтично нееквівалентним (А). Збільшення дози вище межі розчинності не вплинуло на оригінальний препарат, але поглибило ефект Eagle для генерика (В)

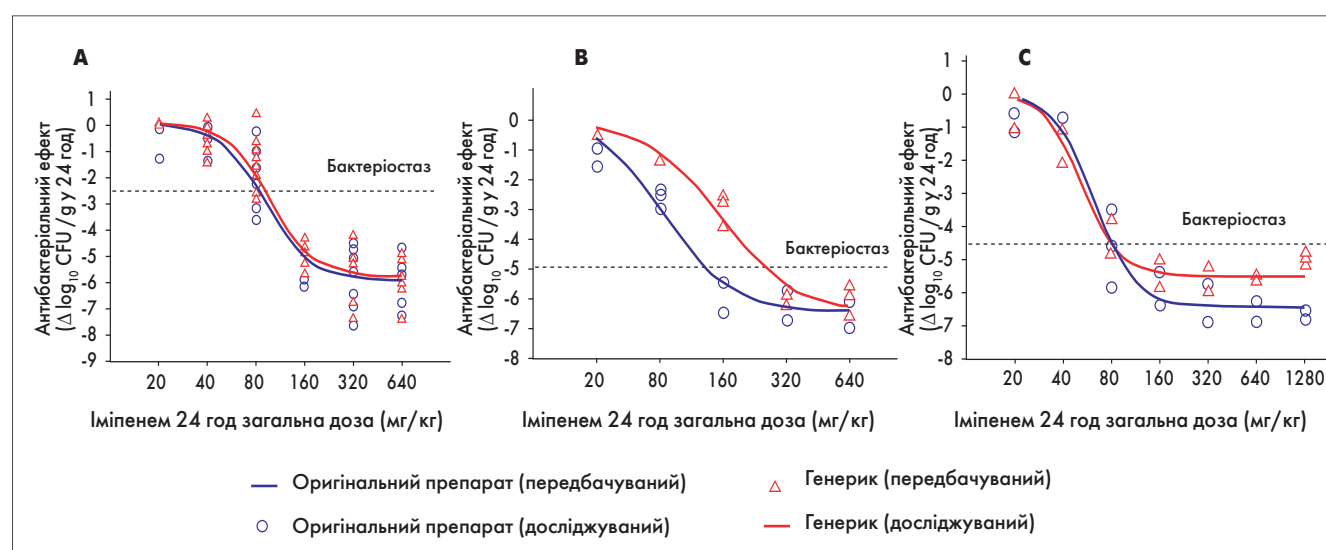


Рис. 7. ФД генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину проти штамів *P. aeruginosa* на моделі менінгоенцефаліту. Не було виявлено суттєвої різниці в терапевтичній ефективності щодо *P. aeruginosa* GRP-0019 (штаму з найнижчим MIC іміпенему 0,5 мг/л), що продемонстровано на графіку А. Однак терапевтична нееквівалентність була очевидною щодо менш сприйнятливих штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853 (В) та *P. aeruginosa* GRP-0049 (С)

високі дози (160 мг/кг на дозу, 20 мг/мл) препаратів: ефект Eagle був помітнішим із генериком, який відповідав рівнянню Крістопулоса з ймовірністю правильності 99,8%, тоді як не був продемонстрований з оригінальним препаратом (рис. 6, В). Отже, була чітко відображена **терапевтична нерівнозначність оригінального антибактеріального препарату та генерика**.

Модель менінгоенцефаліту, спричиненого штамом *P. aeruginosa*. Елімінація *P. aeruginosa* з центральної нервової системи є складним завданням. При запаленні мозкових оболонок лише 20% іміпенему та 30% циластатину проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр. Ця проблема змусила використовувати дуже високі дози АБП, зокрема 80 та 160 мг/кг на дозу, що відповідає одному (10 мг/мл) та подвійному (20 мг/мл) ліміту розчинності для іміпенему. Згідно з вимогами DRA в усьому світі генерик та оригінальний препарат є однаковими хімічними суб'єктами, тож перевищення ліміту розчинності не має впливати на їхню фармакодинамічну еквівалентність. За фактом оригінальний препарат застосовували навіть у вищих дозах (200 мг/кг) для дослідження токсичності.

Не було виявлено відмінностей у фармакодинамічних профілях генерика та оригінального препарату іміпенему/циластатину щодо диких штамів *P. aeruginosa* GRP-0019 (MIC=0,5 мг/л). Це було підтверджено в ході 5 різних незалежних випробувань.

Проте експеримент з іншими трьома штамом *P. aeruginosa* на моделі менінгоенцефаліту продемонстрував відсутність терапевтичної еквівалентності генерика та оригінального препарату. Було виявлено значущу різницю терапевтичної ефективності відносно *P. aeruginosa* ATCC 27853 між генериком та оригінальним препаратом, оскільки для досягнення **бактеріостатичного ефекту генерик мав застосовуватися в майже вдвічі більшому дозуванні, ніж оригінальний препарат** ($251,4 \pm 22,1$ проти $131,2 \pm 12,2$; $p < 0,0001$; рис. 7, В).

Проти *P. aeruginosa* GRP-0049 (MIC=1,2 мг/л) генерик також був менш ефективним, ніж оригінальний Тіенам® (рис. 7, С): E_{max} $5,51 \pm 0,153$ та $6,43 \pm 0,196 \log_{10}$ КУО/г через 24 год відповідно ($p=0,0059$). Обидва препарати характеризувалися однаковою бактеріостатичною дозою (80,4 та 80,7 мг/кг на добу відповідно).

Висновок

Результати дослідження показали, що генерик та оригінальний препарат іміпенему/циластатину дійсно мають однакову концентрацію іміпенему. Але при цьому генерик містить на 30% менше циластатину, ніж оригінальний препарат Тіенам®, та не відповідає заявленим характеристикам, унаслідок чого було некоректно заявляти про біоеквівалентність цих двох препаратів. Проте, згідно з висновками науковців, така очевидна невідповідність не завадила ліцензуванню даного генерика DRA у багатьох країнах. Цю грубу помилку було продемонстровано лише за допомогою вищеописаних моделей інфекцій на тваринах. Водночас у ході дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей у MIC, MBC, концентрації чи силі AUC, що підтверджує еквівалентність з погляду активності генерика та оригінального препарату *in vitro*. Порівняно нижча рН генерика призвела до нестабільності API (іміпенему) після розчинення препарату, а чотири продукти деградації, що мають високу схожість з API, антагонізували його ефективність *in vivo*. При цьому генерик характеризувався нижчим E_{max} через реалізацію класичної взаємодії агоніст-антагоніст продуктів генерика.

Свою чергою, Тіенам® – це оригінальний препарат іміпенему/циластатину виробництва компанії Merck Sharp & Dohme. Висока ефективність, безпека та європейська якість препарату Тіенам®, підтверджена більш як 35-річним досвідом його використання в клінічній практиці, була ще раз продемонстрована в представленому дослідженні.

За матеріалами Maria Agudelo et al. Nontherapeutic equivalence of a generic product of imipenem-cilastatin is caused more by chemical instability of the active pharmaceutical ingredient (imipenem) than by its substandard amount of cilastatin. PLOS ONE, February 6, 2019.

Підготувала Анастасія Козловська

КОЛИ У ВАС ГРИП, ПЕРЕКОНАЙТЕСЯ, ЩО ЛІКУВАННЯ СПРЯМОВАНЕ НА СПРАВЖНЬОГО ПІДОЗРЮВАНОВОГО



ДІЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ СПРЯМОВАНА БЕЗПОСЕРЕДНЬО НА ВІРУС —
ОСНОВНУ ПРИЧИНУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.

Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу ukraine.medinfo@roche.com.

Підготовлено за інформаційної та фінансової підтримки ТОВ «Рош Україна».

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

www.roche.ua

M-UA-00000041

З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

НЕ-біоеквівалентність: чим оригінальний антибактеріальний препарат іміпенем/циластатин відрізняється від генериків

Всесвітня організація охорони здоров'я та установи, які регулюють обіг лікарських засобів (DRA – Drug Regulatory Agencies), використовують термін «біоеквівалентність» для позначення ідентичності оригінальних лікарських препаратів та їхніх копій, так званих генериків. Генерики, за визначенням Європейської федерації асоціацій фармацевтичних виробників (EFPIA), – це відтворення інноваційного препарату, на який закінчився термін патентного захисту. Своєю чергою, біоеквівалентність лікарських препаратів означає, що оригінальний лікарський засіб і генерик містять таку саму концентрацію діючої речовини (фармакологічна еквівалентність) та характеризуються однаковим фармакокінетичним профілем (фармакокінетична еквівалентність). 3-5

Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19
В.С. Копча, А.М. Бондаренко

Уже втретє за останні 20 років у світі виникають спалахи поширених епідемій коронавірусних інфекцій, які характеризуються доволі високою контагіозністю і високим рівнем летальності. Усі вони були зумовлені вірусами одного й того ж типу – бета-коронавірусами (родина Coronaviridae, підродина Coronavirinae, рід Betacoronavirus). У 2002 р. це була епідемія SARS (від англ. Severe Acute Respiratory Syndrome), або тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений вірусом SARS, – CoV-1 (підрід В бета-коронавірусів), у 2012-2015 рр. – епідемія MERS (від англ. Middle East Respiratory Syndrome), або Близькосхідний респіраторний синдром, зумовлений MERS-CoV (підрід С бета-коронавірусів), і вже у 2019 р. – пандемія COVID-19, або також SARS, спричинений вірусом SARS-CoV-2. Ця пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19) триває на планеті скоро вже рік. 10-13

Антибіотики в лікуванні та профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легень

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Згідно з результатами аналізу масштабних епідеміологічних досліджень станом на 2010 рік у світі налічувалося 384 млн хворих на ХОЗЛ, а рівень захворюваності становив 8,4-15%. Щороку від ХОЗЛ помирає приблизно 3 млн осіб, і, зважаючи на зростання поширеності куріння та забруднення повітря, передбачається, що до 2030 року жертвами цієї хвороби стануть 4,5 млн людей. 16-17

Доброкачественные опухоли легких и бронхов: клинические, морфологические, эндоскопические и лучевые аспекты диагностики
Э.М. Ходош, В. С. Крутько, О.К. Яковенко 24-27

Муколітична терапія при хронічному обструктивному захворюванні легень: огляд ефективності карбоцистеїну

Хронічне обструктивне захворювання легень – одна з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Унаслідок ХОЗЛ щороку помирає майже 3 млн осіб. Економічний і соціальний тягар ХОЗЛ негативно позначається на здоров'ї популяції, а показники захворюваності, поширеності та смертності різняться не тільки між країнами, але й в різних групах населення в межах однієї країни. Це пояснюється різними методами обстеження, діагностичними критеріями та аналітичними підходами, які застосовують в епідеміологічних дослідженнях. Програма «Тягар обструктивного захворювання легень» (BOLD) використовує стандартизовану методологію, що включає опитувальники та до- і пост- бронходилататорну спірометрію для оцінки поширеності й факторів ризику ХОЗЛ у світовій популяційній когорті пацієнтів у віці ≥40 років. 28-29

АЛЕРГОЛОГІЯ

Біластин – сучасний антигістамінний препарат для лікування алергічного риніту та хронічної спонтанної кропив'янки
John N. Kraft, Gordon L. Sussman

Антигістамінні препарати (АГП) I покоління, досвід використання яких перевищує 75 років, належать до безрецептурних препаратів, і їх з легкістю можна придбати без призначення лікаря. Однак їх використання, зокрема дифенгідраміну та гідроксизину, пов'язують із виникненням багатьох серйозних побічних ефектів. Зважаючи на більш оптимальний профіль користь/ризик АГП II покоління, Європейська глобальна мережа з алергії та бронхіальної астми GA²LEN рекомендує відмовитися від безрецептурного продажу АГП I покоління. 30-31

Сучасні аспекти лікування бронхіальної астми та алергічного риніту

На початку вересня, у рамках проекту безперервного професійного розвитку лікарів, відбувся вебінар, присвячений сучасним підходам ведення пацієнтів із порушеннями дихання алергічного генезу в різному віці. Захід був організований Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ) та групою компаній «МедЕксперт» для лікарів загальної практики, педіатрів і фахівців суміжних спеціальностей. На вебінарі обговорювалися актуальні питання ведення пацієнтів із поєднаною алергічною патологією, а саме алергічним ринітом і бронхіальною астмою. 34-35

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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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 фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-11
Відділ маркетингу (044) 364-40-17
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку: жовтень 2020
Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11
Замовлення № 050112020
Загальний наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P 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 «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

ЦИФРАН ОД

1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг

- **ЦИПРОФЛОКСАЦИН *IN VITRO* ВІДПОВІДНО ВІСЮКУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЩОДО ШИРОКОГО СПЕКТРА ГРАМНЕГАТИВНИХ І ГРАМПОЗИТИВНИХ ЗБУДНИКІВ.***
- **МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ОБУМОВЛЕНИЙ ЗДАТНІСТЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ПРИГНІЧУВАТИ ТОПОІЗОМЕРАЗИ ІІ ТИПУ (ДНК-ГІРАЗУ ТА ТОПОІЗОМЕРАЗУ IV), ЯКІ Є НЕОБХІДНИМИ ДЛЯ БАГАТЬОХ ПРОЦЕСІВ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ДНК, ТАКИХ ЯК РЕПЛІКАЦІЯ, ТРАНСКРИПЦІЯ, РЕПАРАЦІЯ І РЕКОМБІНАЦІЯ.***



Р.П. № UA/2897/03/01 від 06/03/2018 р.
Р.П. № UA/2897/03/02 від 06/03/2018 р.

Не є рекламою.
Дана інформація призначена виключно для дипломованих фахівців медичної сфери, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Увага! Є протипоказання.

ІНФЕКЦІЯ	ТЯЖКІСТЬ	ДОЗА ПРЕПАРАТУ
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів (неускладнений гострий цистит; гострий пієлонефрит; ускладнені інфекції сечового тракту; бактеріальний простатит)	Гострі неускладнені	500 мг 1 раз на добу
	Слабкі/помірно тяжкі	500 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією	Протягом усього періоду нейтропенії	500 мг 2 раз на добу
Інфекції дихальних шляхів (включаючи негоспітальну пневмонію)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції шкіри і м'яких тканин	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції кісток та суглобів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції органів черевної порожнини; бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт	Ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
	Слабкі/помірно тяжкі/тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу

* Інструкція для медичного використання препарату Цифран ОД

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Цифран ОД*. **Склад: діюча речовина:** ciprofloxacin; 1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою. **Клінічні характеристики. Показання.** Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину. **Дорослі.** Інфекції дихальних шляхів: ципрофлоксацин можна рекомендувати для лікування негоспітальних пневмоній, спричинених *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* та стафілококами. **Протипоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Спосіб застосування.** Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, і запивати невеликою кількістю рідини. Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від вживання їжі. **Тривалість лікування.** Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості захворювання, клінічного перебігу хвороби та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом принаймні 2 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. **Побічні реакції. Інфекції та інвазії:** кандидоз – нечасто; антибіотикоасоційований коліт – рідко, дуже рідко – з летальним наслідком. **З боку кровотворної і лімфатичної систем:** еозинофілія – нечасто; лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз – рідко.



Виробник: Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд Sun Pharmaceutical Ltd. **Імпортёр:** ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній «САН ФАРМА»). 02121 м. Київ, Харківське шосе, 175, офіс 14

Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цифран ОД

З М І С Т

ОТОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Нове застосування 0,5% розчину повідон-йоду
в отоларингологічній практиці під час пандемії COVID-19**

В умовах епідемії COVID-19 мільйони лікарів усього світу наражаються на підвищений ризик зараження цієї небезпечною інфекцією. Насамперед це стосується медичних працівників, які контактують зі слиною пацієнта, – оториноларингологів, стоматологів тощо. Зменшити ризик контакту з вірусом допомагають антисептики з віруліцидними властивостями, до яких належить повідон-йод (ПВП-І). У статті розповідається про способи застосування ПВП-І, що продемонстрували ефективність у клінічній практиці. 39

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Спадковий ангіоневротичний набряк:
клінічна картина та доступні стратегії лікування**

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетично-детерміноване захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування. Клінічна картина САН характеризується періодичними епізодами набряку підшкірної або підслизової клітковини з будь-якою локалізацією (найчастіше кінцівок), а також нападами інтенсивного болю в животі. Клінічна картина САН часто нагадує таку при алергічних реакціях, тим самим дезорієнтуючи лікарів тоді, коли застосування антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів та адреналіну не має жодного ефекту. Аналогічно гострий біль у животі – ще один характерний симптом САН – може імітувати гостру хірургічну патологію та призводити до непотрібних оперативних втручань. 14-15

**Ефективність бедаквіліну в лікуванні
мультирезистентного туберкульозу в США**

У 2012 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США схвалило використання лікарського засобу бедаквіліну фумарат у складі комбінованої терапії туберкульозу (ТБ) з множинною лікарською стійкістю, так званий мультирезистентний ТБ, і ТБ із широкою лікарською стійкістю. У цьому огляді йдеться про результати лікування, безпеку і переносимість бедаквіліну в невеликій вибірці пацієнтів у період із вересня 2012 по серпень 2016 року. Дані були зібрані ретроспективно в рамках 4 різних протитуберкульозних програм. Результати показали, що, незважаючи на широкий профіль резистентності, застосування бедаквіліну продемонструвало значні успіхи в лікуванні цієї форми ТБ. 19-20

**Погляд дитячого гастроентеролога на проблему алергічних реакцій,
або 7 міфів про алергію**

О.Ю. Белоусова

Проблема алергічних реакцій дуже поширена в педіатричній практиці, тому чітке розуміння причин їх виникнення є гарантією успішного контролю цих захворювань. Перші згадки про харчову алергію датуються 400 роком до нашої ери. Ще Гіппократ описував клінічні прояви, схожі на алергічні, у дітей після вживання коров'ячого молока. 200 років потому вже Гален описав такі прояви в дітей після вживання козячого молока, яке сьогодні вважається гіпоалергенним. Кожен авторитетний лікар свого часу описував ті чи інші алергічні прояви, але, незважаючи на це, довгий час медики не могли зрозуміти суті цієї патології. 32-33

Післяопераційні легеневі ускладнення

A. Miskovic, A.B. Lumb

Термін «післяопераційне легеневе ускладнення» охоплює майже будь-яке ускладнення, яке вражає дихальну систему після наркозу та операції. Європейська робоча група періопераційного клінічного результату розглядає респіраторну інфекцію, дихальну недостатність, плевральний випіт, ателектаз, пневмоторакс, бронхоспазм та аспіраційний пневмоніт як багатокомпонентні події та визначають пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром і легеневу емболію як окремі несприятливі наслідки. 36-38

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

В Україні погіршився рівень виявлення туберкульозу.**«Лікарі без кордонів» наголошують на важливості безперервного
лікування туберкульозу під час COVID-19**

Україна – одна з найбільш уражених туберкульозом (ТБ) країн у світі. Симптоми ТБ подібні до таких при COVID-19, і, щоб не зволікати з виявленням випадків, своєчасною діагностикою та початком лікування, медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів» / Medecins Sans Frontieres (MSF) закликає національні органи охорони здоров'я вважати хворих на ТБ групою особливого ризику в період епідемії на COVID-19. 21

Грип: чи варто недооцінювати? 22-23Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА**Шановні читачі!**

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

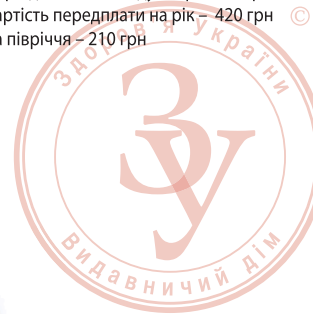
«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

**НАША АДРЕСА:**

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com,www.health-ua.comwww.health-ua.com

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

Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19

Уже втретє за останні 20 років у світі виникають спалахи поширених епідемій коронавірусних інфекцій, які характеризуються доволі високою контагіозністю і високим рівнем летальності. Усі вони були зумовлені вірусами одного й того ж типу – бета-коронавірусами (родина *Coronaviridae*, підродина *Coronavirinae*, рід *Betacoronavirus*). У 2002 р. це була епідемія SARS (від англ. *Severe Acute Respiratory Syndrome*), або тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений вірусом SARS, – CoV-1 (підрид В бета-коронавірусів), у 2012-2015 рр. – епідемія MERS (від англ. *Middle East Respiratory Syndrome*), або Близькосхідний респіраторний синдром, зумовлений MERS-CoV (підрид С бета-коронавірусів), і вже у 2019 р. – пандемія COVID-19, або також SARS, спричинений вірусом SARS-CoV-2. Ця пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19) триває на планеті скоро вже рік.

Усі три інфекції – так звані зоонози, або, точніше, зооантропонози (їх резервуаром і джерелом є тварини, а саме рукокрилі – в ужитку кажани, для MERS – одnogорбі верблюди, яким раніше вірус був переданий від рукокрилих, а в людській популяції – власне хворі на коронавірусну інфекцію).

Первинним географічним місцем виникнення був Азіатський регіон: для SARS – Південний Китай; для MERS – Саудівська Аравія; для COVID-19 – Центральний Китай. Також можна говорити й про періодичність виникнення коронавірусних епідемій в людській популяції – приблизно 7-10 років. Слід також зазначити зворотну залежність у низці SARS MERS COVID-19 між географічною поширеністю, інкубаційним періодом і летальністю.

Так, найбільш поширеним SARS був у країнах Південно-Східної Азії (Китай, Гонконг, Тайвань, Сінгапур, В'єтнам) і в Північній Америці (США, Канада). Усього, за даними ВООЗ, було зареєстровано 8098 випадків хвороби. Механізм передачі – аерозольний і фекально-оральний. SARS мав короткий інкубаційний період – 2-3 доби. Летальність при цій недугі становила приблизно 9-10% (9,55%).

MERS був зареєстрований у 27 країнах світу (Алжир, Бахрейн, Єгипет, Китай, Австрія, Франція, Німеччина, Греція, Ісламська Республіка Іран, Італія, Йорданія, Кувейт, Ліван, Малайзія, Нідерланди, Оман, Філіппіни, Катар, Республіка Корея, Королівство Саудівська Аравія, Таїланд, Туніс, Туреччина, Об'єднані Арабські Емірати, Сполучене Королівство, Сполучені Штати Америки та Ємен). 80% хворих було зосереджено в місці виникнення – у Саудівській Аравії. Передача MERS від людини до людини відбувається тільки в разі тісного контакту, але основним джерелом зараження все ж є верблюди. Усього у світі було зареєстровано 2144 випадки хвороби. Механізм і шляхи передачі інфекції до кінця не вивчені. Основним все ж вважається аерозольний (від людини до людини). Шляхи передачі – повітряно-краплинний, контактно-побутовий. Інкубаційний період при MERS становив близько 5 діб. Летальність при MERS досягала 35%.

COVID-19 – сучасна поточна пандемія з більш як 10 млн хворих. Механізми передачі збудника – аерозольний і фекально-оральний. Шляхи передачі – повітряно-краплинний, аліментарний, контактно-побутовий. Інкубаційний період може подовжуватися до 14 діб. Летальність при COVID-19 на початок жовтня 2020 р. складала приблизно 2,9% (на той час число хворих на COVID-19 перевищило 36 млн, померло – понад 1 млн людей). В Україні на той же час було зареєстровано понад 239 тис. померло близько 4,6 тис осіб (смертність на рівні 1,9%).

Таким чином, у низці SARS→MERS→COVID-19 спостерігається збільшення поширеності від епідемії до пандемії, підвищення контагіозності, але все ж таки зі збільшенням інкубаційного періоду та зниженням рівня летальності.

З доступних інформаційних джерел відомо, що в патогенезі COVID-19 можна виділити два основні механізми ушкодження легень. Перший – це пряме вірусне пошкодження епітелію легень, передусім гладких епітеліальних клітин дихальних шляхів (ДШ) і альвеолоцитів, а також ендотеліоцитів капілярів і тканинних легневих фіброblastів, оскільки коронавіруси після закінчення реплікації призводять до повного пошкодження клітини хазяїна. Другий – виникнення спочатку інтенсивної локальної (легені), а потім уже й системної запальної реакції, що супроводжується «цитокіновим штормом». Це при тяжкому

ступені хвороби спочатку призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [1], а потім, при прогресуванні хвороби, – й до так званого синдрому гострої запальної відповіді (SIRS від англ. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*). У вітчизняних джерелах така відповідь ототожнюється із сепсисом, хоча фактично вона в жодному разі не є таким, оскільки віруси не можуть бути збудниками сепсису!

Необхідно зазначити, що SARS-CoV-2 тропний до ангіотензинперетворювального ферменту II (ACE2) – екзопептидази, що проявляє протеазну активність на поверхні ендотеліальних клітин капілярів легень. З еволюційного погляду, предки сучасних коронавірусів взаємодіяли з цими рецепторами на поверхні найпростіших, і пептидаза розщепляла їхню оболонку, завдяки чому вірусна рибонуклеїнова кислота проникала в клітину і запускала механізм свого розмноження. У міру ускладнення багатоклітинних форм життя ця екзопептидаза стала брати участь у перетворенні ангіотензину I на судинозвужувальну речовину ангіотензин II за тим же механізмом протеолітичного розщеплення, регулюючи в людини артеріальний тиск. Тож SARS-CoV-2, як і його предки, взаємодіє саме з цими рецепторами. У такий спосіб цей вірус вільно реплікується в альвеолоцитах (в окремих повідомленнях вказують саме на 2-й тип альвеолоцитів), ендотелії капілярів, легневих фіброblastах і ентероцитах – структурах, які містять найбільшу кількість ACE2.

Коронавіруси дуже складно «виростити» в культурах клітин *in vitro*. Але з публікацій щодо SARS і MERS відомо, що ці віруси вже в наступні після інфікування години, а саме через 7-13 год, накопичуються в клітині-хазяїні у високих концентраціях, досягаючи піку через 12-24 год, і, зберігаючися на високому рівні, призводять до чіткої цитопатичної дії та загибелі клітин. Час від інфікування клітини до її загибелі залежить власне від типу і навіть штаму коронавірусу, а також від культури клітин і становить від 12-24 год до 7-14 діб. Найефективніша реплікація коронавірусів при SARS і MERS відбувається в гладких епітеліальних клітинах ДШ, гірше збудники реплікуються в тканинних фіброblastах, далі за зниженням активності реплікації йдуть пневмоцити 2-го порядку, і найнижчий рівень реплікації зазначається в ендотеліоцитах [2].

Згадані пневмоцити типу II (AT2) відповідальні за утворення легеневого сурфактанту – суміші ліпідів і білків, що вистилає легеневі альвеоли зсередини (на межі «повітря-рідина»). Легеневий сурфактант перешкоджає злипанню стінок альвеол при диханні через зниження поверхневого натягу плівки тканинної рідини, що покриває альвеолярний епітелій [3].

SARS-CoV-2, інфікувавши пневмоцити, спричиняє їх десквамацію в альвеолах, зумовлюючи альвеолярну дисфункцію, набряк і кровотечу, що порушує газообмін в альвеолах і призводить до дихальної недостатності. Водночас відбувається зниження рівня сурфактанту в тканинній рідині, що покриває альвеолярний епітелій, її поверхневий натяг збільшується. Відповідно, здатність легень розширюватися і стискатися під час нормального акту дихання знижується (пацієнт цей стан відчуває як «хрускіт легень» при кожному вдиху). Цей процес може призвести до колапсу легень під час видиху. У міру заповнення альвеол рідиною наростає дихальна недостатність. Смертельний вислід настає при порушенні цілісності альвеолярної мембрани, що призводить до накопичення рідких ексудатів в альвеолярних просторах, механічна вентиляція легень виявляється безуспішною [3].



В.С. Копча

Важливо, що прогресування ГРДС від набряку альвеол до дифузного альвеолярного пошкодження (*diffuse alveolar damage*) не залежить від інтенсивності реплікації вірусу і досягнення ним високих титрів. Інфекція призводить до пікових вірусних титрів через 1-2 доби після зараження, разом з оголенням (денудацією) ДШ і утворенням клітинного детриту, що закупорює дрібні бронхи (одна з причин, яка ускладнює виявлення вірусу у верхніх ДШ). Тяжкі ураження паренхіми легень, у тому числі інфільтрати, крововиливи, альвеолярний набряк і утворення гіалінової мембрани, типові для ексудативної стадії дифузного альвеолярного пошкодження, з'являються на 4-7-му добу після зараження, коли вірусне навантаження в паренхімі легень швидко падає і/або стає нижче межі виявлення [3].

На жаль, через небезпеку зараження багатьох померлих від COVID-19 в Україні взагалі не розтинали, пізніше секцію здійснювали, але нерідко без виконання повноцінних гістологічних досліджень, хоча патогістологічний матеріал забирали і зберігали.

Нижче представлені мікросвітлинні (усі фото – авторські) найбільш показових гістологічних зразків легень, нирок і селезінки.

Патогістологічне дослідження легень померлих від COVID-19 дає можливість виявити деформацію альвеол, велику кількість білкового ексудату з гранулами в їх просвіті, великі організовані білкові глобули, внутрішньо-альвеолярний фібрин із ранньою організацією, у просвіті мікросудин множинні стази і червоні тромби, а також гіперпластичні пневмоцити з, можливо, вірусними включеннями. Також на фото помітні вільні еритроцити у просвіті альвеол, чіткі деструктивні зміни в їхній структурі, має місце еритроцитарна і лейкоцитарна інфільтрація інтерстицію [4] (рис. 1).

Аналіз гістологічної картини достовірно ілюструє те, що в таких хворих має місце інтерстиційний та альвеолярний набряк легень. Тому, використовуючи згадане дослідження, можна ще раз підтвердити те, що SARS-CoV-2 тропний до альвеолоцитів 1-го і 2-го порядку, тканинних фіброblastів і макрофагів, а також до ендотелію судин. Непрямим підтвердженням цього можуть бути й дані патогістологічної картини при SARS і MERS, наведені в доступних інформаційних джерелах.

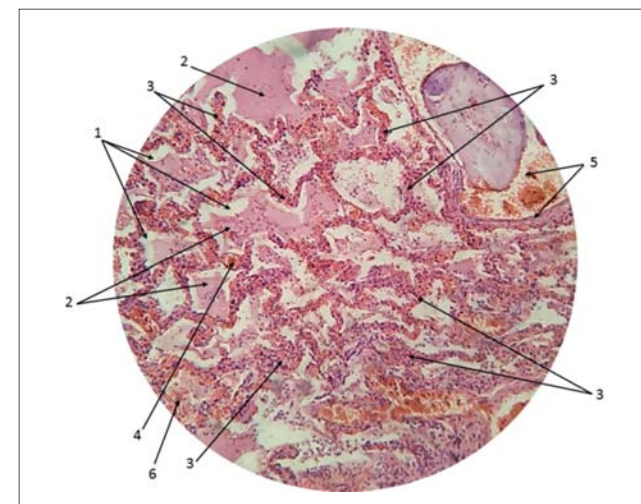


Рис. 1. Гістологічний препарат легені хворої, яка загинула від COVID-19:

1 – деформовані альвеоли; 2 – гіалінові мембрани в просвіті альвеол (організовані маси фібрину, клітинний детрит, еритроцити, лейкоцити); 3 – потовщені, деформовані, інфільтровані еритроцитами і лейкоцитами альвеолярні стінки та міжальвеолярні перегородки; 4 – розширений легеневий капіляр; 5 – бронх (у просвіті згусток слизу і скупчення еритроцитів); 6 – скупчення еритроцитів у просвіті альвеол

Дуже показові також зміни в тканинах нирок і селезінки (рис. 2 і 3). Так, у нирках спостерігаються дифузні дистрофічні та некробіотичні зміни епітелію звивистих ниркових каналців зі збільшенням еритроцитів у просвіті капілярів. У селезінці – множинні дрібні ішемічні інфаркти.

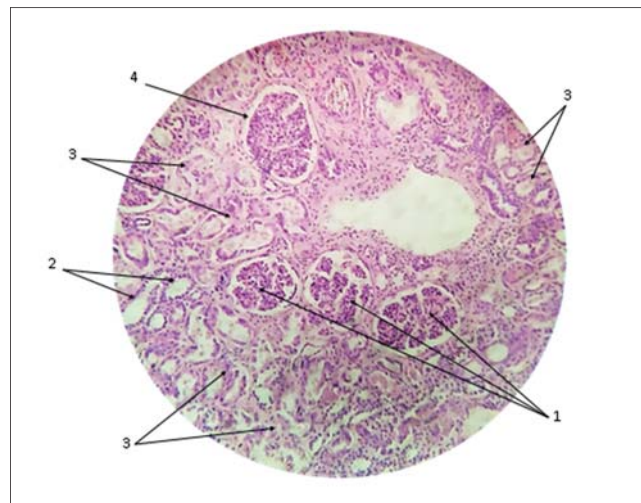


Рис. 2. Гістологічний препарат нирки тижі ж померлої від COVID-19:

1 – капілярні клубочки нефронів; 2 – звивисті ниркові каналці; 3 – дистрофічні й некробіотичні зміни епітелію звивистих ниркових каналців; 4 – капсула нефрону

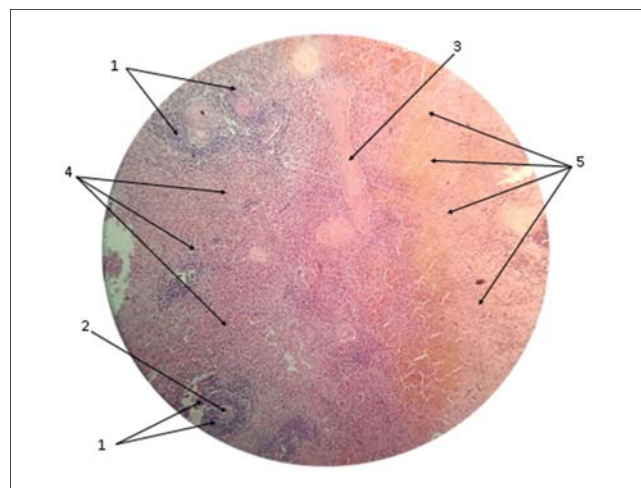


Рис. 3. Гістологічний препарат селезінки тижі ж померлої від COVID-19:

1 – біла пульпа (лімфатичні вузлики); 2 – центральна артеріола лімфатичного вузлика; 3 – трабекула селезінки; 4 – червона пульпа; 5 – ішемічний інфаркт селезінки

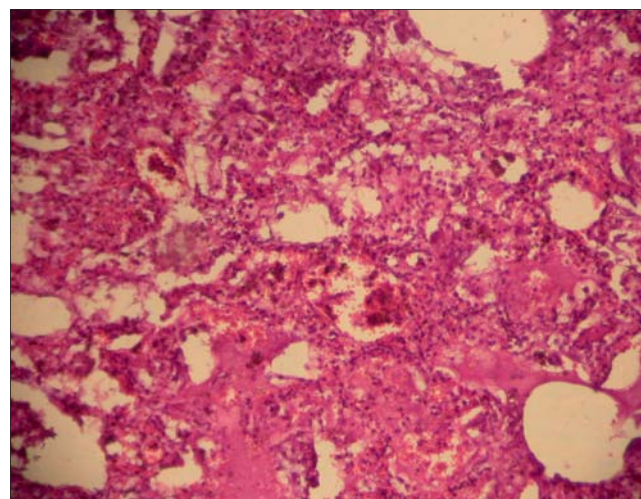


Рис. 4. Гістологічний препарат легень хворої К., 27 р., яка загинула від грипу:

розлади мікроциркуляції, серозний екссудат в альвеолах

Отже, очевидно, що в патогенезі COVID-19 у разі виникнення тяжкого ступеня хвороби чітко простежується така етапність або стадійність. Після інфікування альвеолоцитів, ендотеліоцитів альвеоларно-капілярного сегменту легень, тканинних фіброblastів і макрофагів через недовгий проміжок часу (12-24-48 або 72 год) в цих клітинах (більше в пневмоцитах) виникає виражений цитопатичний ефект, який призводить до швидкого прогресу інтерстиційного набряку легень, а потім і до альвеоларного набряку, який спочатку супроводжується пропотіванням в альвеоли плазми крові, а потім вже й формених елементів. Природно, що вже на перших етапах пошкодження альвеоларно-капілярного сегменту швидко призводить до прогресуючого погіршення газообміну, а також закономірно супроводжується вираженою локальною, а потім і системною запальною реакцією. Важливо, що швидке пошкодження пневмоцитів і структури альвеоларно-капілярного сегменту не може бути компенсоване використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ), навіть із високим

вмістом кисню в дихальній суміші і підвищеним тиском при ШВЛ на видиху. Реальним і єдиною можливим методом інтенсивної терапії в такому разі може бути тільки екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО).

Наведені дані ілюструють дуже високу схожість патогенезів SARS, MERS і COVID-19 із грипозними «геморагічними пневмоніями», або, точніше, – грипозним геморагічним набряком легень, який, також закономірно (за відсутності адекватної терапії), має два етапи – інтерстиційний, а потім вже й альвеоларний набряк. Зазначена схожість стосується й патогістологічної картини (рис. 1 і 4). Клінічно-діагностичний і терапевтичний алгоритм при грипозному геморагічному набряку легень, наведений в патентах і статтях [5-9], теоретично може з успіхом використовуватися і при COVID-19.

Усі наведені дані не залишають сумнівів, що патогенез і патогістологічна картина при тяжких і вкрай тяжких формах COVID-19 і грипу дуже схожі, а відповідно, і патогенетична терапія цих клінічних варіантів COVID-19 і грипу мають бути також фактично схожими або навіть тотожними в основних підходах і виборі фармакологічних засобів терапії!

Але необхідно зазначити й деякі відмінності COVID-19 від грипу. Клінічна картина при тяжких формах грипу розвивається доволі швидко, нерідко навіть блискавично – від декількох годин до 1 рідше 2 діб. При COVID-19 зазвичай розвиток клінічної картини відбувається набагато повільніше: від декількох до 7-14 діб. Клінічна картина при COVID-19 менш маніфестна порівняно з грипом, але при тяжких формах і в разі летального висліді закономірно проходить спочатку стадію інтерстиційного набряку легень, а потім і альвеоларного набряку, що, як і при грипі, найчастіше закінчується смертю пацієнта. При COVID-19 перебіг хвороби порівняно з грипом ніби «затягується» в часі, але однаково неухильно йде по тому ж шляху в плані як патогенезу, так і клінічної картини.

Крім того, грип порівняно з COVID-19 має дуже короткий інкубаційний період.

З огляду на ці дані, можна стверджувати, що COVID-19 по суті є «повільною формою грипу».

Але слід також вказати й на деякі значущі відмінності в патогенезі цих двох захворювань. Так, при грипі має місце низький рівень активності згортальної системи, що клінічно нерідко супроводжується кровотечами і робить украй небезпечним використання антикоагулянтів, які необхідні в разі застосування екстракорпоральних методів оксигенації. У хворих на COVID-19, навпаки, спостерігається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), який фактично «зупиняється» на стадії гіперкоагуляції! Зазвичай ця стадія «коагулопатії споживання» минає доволі швидко, закономірно переходячи в стадію гіпокоагуляції – кровотечу. Але при COVID-19 стадія гіперкоагуляції затягується, коли споживаються і молекулярні фактори згортання, і тромбоцити. Клініцисти навіть виявили прогностичну особливість – чим нижчий рівень тромбоцитів у пацієнта з COVID-19, тим тяжчим буде перебіг хвороби і серйозно погіршає прогноз для життя. Це підтверджується й даними гістологічного дослідження нирок і селезінки померлих. За таких обставин життєво необхідне використання антикоагулянтів у цієї групи хворих. Але пояснити таку ситуацію та її патомеханізми ми ще не можемо. Поки достовірно відомо те, що це ДВЗ-синдром «зупинився» на стадії гіперкоагуляції і «повільного» споживання факторів згортання.

За таких обставин, зважаючи на особливий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень при COVID-19, передусім високу частоту тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії, таким пацієнтам необхідно відстежувати рівень D-димеру, чий несприятливий прогностичний показник становить понад 150 нг/мл. Тоді необхідно негайно вдаватися до призначення антикоагулянтної терапії препаратами низькомолекулярних гепаринів, наприклад еноксапарином натрію з розрахунку 1 мг/кг (100 анти-Ха МО/кг) маси тіла 1 або 2 рази на добу підшкірно глибоко в ліву та праву передньобічні або задньобічні стінки живота поперемінно (1 мл розчину для ін'єкцій еквівалентний приблизно 10 000 анти-Ха МО еноксапарину). Важливо, що еноксапарин натрію не можна призначати як взаємозамінний (одина за одиницею) замість інших низькомолекулярних гепаринів. Зокрема, 1 мл іншого низькомолекулярного гепарину – фраксипарину (надропарину кальцію) відповідає приблизно 9500 анти-Ха МО препарату. Варто взяти до уваги і той факт, що ці засоби в профілактичних дозах суттєво не впливають на час кровотечі, загальні коагуляційні показники, а також на агрегацію тромбоцитів

і зв'язування фібриногену з тромбоцитами. Еноксапарин натрію застосовують у середньому протягом 10-14 діб. Після відміни препарату за необхідності слід розпочати прийом прямих пероральних антикоагулянтів за 0-2 год (залежить від інструкції для медичного застосування конкретного засобу).

Іншою особливістю є також повільний, але неухильний прогрес саме стадії інтерстиційного набряку легень. Вона, на відміну від грипу, повільно переходить у стадію альвеоларного набряку. Але саме на цій стадії розвивається повна клінічна картина дихальної недостатності у вигляді ГРДС (частіше затяжного). При грипі ця стадія швидкоплинна (усього лише декілька годин), і хворий її ніби «проскакує», досягаючи стадії розгорнутого альвеоларного набряку, при якому прогноз для життя вкрай несприятливий.

Але якщо при грипі з інтерстиційним набряком, незважаючи на всю його швидкоплинність, можна ефективно боротися, не допускаючи переходу в альвеоларну стадію, що підтверджено нашою реальною практикою [5-9], то при COVID-19 зупинити прогрес інтерстиційного набряку набагато складніше, навіть при використанні потужних швидкодіючих глюкокортикоїдів, зокрема дексаметазону, що фактично є препаратом вибору при набряках, пов'язаних зі стрімким запаленням.

Ще однією істотною патогенетичною відмінністю COVID-19 від грипу є вже згаданий «цитокіновий шторм», який при грипі, імовірно, не встигає розвинути. Тож у разі небезпеки розвитку й прогресування SIRS слід невідкладно намагатися вгамувати зазначений «шторм». Обнадійливі результати демонструють перевагу імуносупресантів, які активно використовують у терапії автоімунного ревматоїдного артриту, – сарилумаб (Kevzara) і тоцилізумаб (Actemra). Так, тоцилізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів. Цей засіб селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6, що є багатофункціональним прозапальним цитокіном, який продукується різними типами клітин, включаючи Т- і В-клітини, моноцити та фіброblastи. ІЛ-6 залучений у різні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції Іг, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоєзу. Тож ІЛ-6 відіграє важливу роль у патогенезі різних запальних захворювань, у тому числі й COVID-19. Рекомендована доза тоцилізумабу для дорослої людини зазвичай становить не менше 4 мг/кг внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 1 год 1-2 рази на добу протягом 1-3 діб (1 флакон містить 200 мг / 10 мл, або 400 мг / 20 мл тоцилізумабу). Препарат слід розводити до 100 мл стерильним 0,9% розчином натрію хлориду.

Таким чином, отримані емпіричним шляхом дані підтверджують, що в патогенезі COVID-19 одну з провідних ролей відіграє висока активність імунозапального процесу, у тому числі й автоімунного.

Відтак, можна з упевненістю стверджувати, що COVID-19 по суті є «повільною формою грипу» з провідною патогенетичною ланкою – «повільним» інтерстиційним (а в подальшому вже й альвеоларним) набряком легень, що перебігає на тлі ДВЗ-синдрому в стадії гіперкоагуляції й агресивного цитокінового шторму.

З огляду на це та враховуючи наш ефективний досвід у невідкладній терапії геморагічного набряку легень за допомогою дексаметазону при грипі, а також власний клінічний досвід застосування дексаметазону в комплексній терапії тяжких форм COVID-19, – необхідно розглянути й внести до чинних стандартів терапії COVID-19 зміни, що регламентують застосування дексаметазону, яке ґрунтується на власному вітчизняному досвіді та власних клінічних дослідженнях, а не на віддалених рекомендаціях зарубіжних дослідників і ВООЗ, які майже впродовж усього періоду пандемії COVID-19 фактично не лише заперечували, а й фактично забороняли застосування глюкокортикоїдів для лікування хворих на COVID-19.

Наші ж експертні групи МОЗ зазвичай дублюють рекомендації зарубіжної медицини, які нерідко виявляються помилковими. Наприклад, у чергових офіційних рекомендаціях, регламентованих наказом МОЗ України від 16.06.2020 № 1411 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», додаток 13 до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», «Рання підтримувальна терапія за наявності ТГРС» дослівно зазначено: «Забороняється призначати системні кортикостероїди для лікування

Продовження на стор. 12.

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

Патогенетична терапія коронавірусної пневмонії при COVID-19

Продовження. Початок на стор. 10.

вірусної пневмонії або ГРВІ, якщо вони не показані з іншої причини».

Це новий черговий протокол терапії COVID-19, датований 16.06.2020. Але зі ЗМІ ми дізнаємося, що Велика Британія, незважаючи на рекомендації ВООЗ, офіційно приймає дексаметазон «на озброєння» в терапії хворих на COVID-19. Зрозуміло, що оснащеність медичного й дослідницького сектору Великої Британії істотно краща за українську. Але й там дотримувалися рекомендації ВООЗ та інших європейських країн і США, які забороняли застосовувати глюкокортикоїди й досі не дуже поспішають їх рекомендувати, хоча китайські медики ще в січні-лютому 2020 року неодноразово повідомляли про ефективність у терапії COVID-19, щоправда не дексаметазону, а метилпреднізолону [10]. Крім цього, у зазначених рекомендаціях підходи, способи, засоби й дози препаратів практично збігаються з нашими, запропонованими для терапії геморагічних «пневмоній» і набряків легень ще 10 років тому [5-9] і рекомендованих нами в травні цього року [11].

Тепер ми можемо безпосередньо перейти до реалізації нашого досвіду у вигляді практичних рекомендацій.

Щодо терапії так званих геморагічних пневмоній, які по суті є набряком легень, — урахуємо те, що SARS-CoV-2 безпосередньо вражає альвеолоцити та ендотеліоцити, які є основною структурою альвеолярно-капілярної мембрани, що забезпечує газообмін, ефективність антивірусних препаратів на етапі інтерстиційного набряку легень, що вже розвивається, стає сумнівною, хоча вони й можуть якоюсь мірою знизити рівень очікуваної віремії, а отже — й токсинемії. Тому повністю відмовлятися від них навіть у пізні терміни початку етіотропного лікування все ж не можна. Як правило, антивірусна терапія ефективна в перші 24, максимум 48 і, рідко, 72 год від початку клінічних проявів.

Із групи противірусних препаратів із різним механізмом дії можна навести наступні: інгібітори вірусних полімераз (аналоги нуклеозидів і нуклеотидів) — рибавірин (Ribavirin), фавіпіравір (Favipiravir), фавілавір (Favilavir) і ремдесівір (Remdesivir); інгібітори вірусних протеаз — лопінавір+ритонавір (Lopinavirum+Ritonavirum); інтерферони (ІФН), зокрема й пролонговані (ІФН- $\alpha 2a$ — Pegasys, ІФН- $\alpha 2b$ — Peginteron), з акцентом на вищу ефективність β -ІФН (ІФН- $\beta 1a$ — Avonex, Rebif, Genfaxon, Cinnovex та ІФН- $\beta 1b$ — Betaseron). Уже навіть описані практично використовувані три- і двокомпонентні схеми терапії таких хворих.

Щоправда, застосування наведених засобів має доволі багато обмежень, коли очікуваний ефект від використання у хворого суттєво поступається ризику такої терапії, безпосередньо пов'язаної із загальновідомими побічними ефектами (токсичність) і ускладненнями. Наприклад, сьогодні утримуються від застосування ще донедавна популярних похідних 4-амінохіноліну (протималарійних гематошизотропних препаратів) — хлорохіну (делагіл — Delagil) і гідроксихлорохіну (Hydroxychloroquine), плаквеніл (Plaquenil), іммард (Immard) та ін.), оскільки поряд із цілковитим позбавленням доказової бази доведено достовірно вищу смертність у групі хворих, які їх отримували, порівняно з особами, лікованими за допомогою тільки патогенетичних і симптоматичних базисних засобів.

Дуже багато сподівань покладалося на згаданий вже ремдесівір (включений до протоколу лікування COVID-19 в Україні), який, за даними американської компанії-розробника Gilead Sciences, має найбільші шанси показати позитивний результат у короткостроковій перспективі. Утім розробники довели, що цей лікарський засіб дає можливість прискорити одужання всього на 4 доби, а от зниження смертності виявилось дуже скромним — 8% проти 11,6% у контрольній групі, що фактично перебуває на межі статистичної похибки. Попри це, Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) надало дозвіл застосовувати ремдесівір як препарат для екстреного використання. Та ейфорія щодо нього доволі швидко вщухла, адже китайські дослідники після проведеного у квітні масштабного

платцебо-контрольованого дослідження встановили, що цей засіб практично ніяк не допомагає лікувати хворих на COVID-19. За даними вчених, найважливіший параметр — смертність у тих, хто його приймав, статистично не відрізнялася порівняно з контрольною групою. А наданий авторитетною організацією дозвіл більше схожий на психологічний крок, покликаний заспокоїти суспільство й дати йому знак — мовляв, успіхи вже є.

Зазвичай пацієнтів ушпиталюють значно пізніше перших діб хвороби. Тому вирішальне значення в терапії пневмонії при COVID-19 належить саме патогенетичним засобам, що мають істотні особливості та об'єктивні обмеження, пов'язані з патогенезом набряку легень, який перебігає на тлі масивного ураження ендотеліальної вистилки альвеол, мікроциркуляторного русла і високої активності цитокінового каскаду.

Перш за все навіть у початковій фазі цього набряку відбувається накопичення рідини і розширення альвеолярно-капілярної мембрани. Така ситуація відразу ж призводить до порушення дифузії кисню крізь цей бар'єр, хоча рівень дифузії вуглекислого газу залишається практично незмінним (його дифузійна здатність у 20-25 разів вища, ніж у кисню). При подальшому прогресуванні набряку порушується й дифузія вуглекислого газу. На цьому етапі такий набряк ще не виходить за межі інтерстицію і базальної мембрани альвеолоцитів і є по суті ще інтерстиційним. Незважаючи на відсутність пропотівання рідини в альвеоли, рівень гіпоксії може бути доволі значним і проявлятися наростаючими ознаками гострої дихальної недостатності у вигляді занепокоєння, відчуття нестачі повітря, швидко наростаючої задишки й ціанозу, хоча фізикальна картина в легенях доволі скупа і проявляється у вигляді жорсткого дихання, сухих хрипів, незначного аускультативного дифузного послаблення дихання. Зазначену гіпоксію можна зафіксувати за допомогою пульсоксиметра, який зареєструє падіння рівня сатурації крові киснем (нижче 96%). Рентгенологічно у фазі інтерстиційного набряку легень можна виявити тільки посилення легеневого малюнка. Але в цій ситуації нам допомагає комп'ютерна томографія, бо вона має вищу роздільну здатність і дає можливість виявити порушення в інтерстиційному просторі на різних етапах розвитку інтерстиційного набряку легень від вогнищевих до дифузних змін. Як зазначалося раніше, при COVID-19 цей етап набряку легень досить тривалий, а розвиток альвеолярного набряку відстрочений.

Досвід показує, що саме момент переходу від інтерстиційного до альвеолярного набряку є критичним для хворих. Але при COVID-19 поступово прогресуючий інтерстиційний набряк стає не менш небезпечним, оскільки хоч і поступово, але неухильно призводить до тяжкої гіпоксії з її вже незворотними наслідками.

Найбільш ефективною на цьому етапі розвитку набряку є патогенетична протинабрякова, ангіопротекторна та антигіпоксична терапія.

Незважаючи на скупість клінічних проявів, саме вони, й особливо їхня динаміка, здатні вказати на набряк легень, що розпочинається. Одним із таких симптомів є згадана раніше прогресуюча задишка, яку за жодних обставин не можна недооцінювати. Адже тільки на ранніх етапах інтерстиційного набряку легень надання невідкладної допомоги забезпечити видимий ефект від патогенетичної терапії. У разі прогресування до стадії альвеолярного набряку прогноз для життя хворого може стати вкрай несприятливим. Тому необхідно використовувати всі засоби інтенсивної терапії саме на ранніх етапах інтерстиційного набряку легень при COVID-19.

Першочерговим завданням є дія на підвищену проникність капілярної ланки мікроциркуляції. Єдиними ефективними препаратами в цій ситуації, незважаючи на постійні дискусії про доцільність їх застосування, є глюкокортикоїди, які здатні блокувати провідні патогенетичні ланки набряку легень або ГРДС при COVID-19. Вони мають виражену протинабрякову дію (найефективніший з них дексаметазон), мембраностабілізуючу (стабілізація мембран капілярних ендотеліоцитів і базальних мембран капілярів та альвеолоцитів), імуносупресивну (блокування імунних і автоімунних реакцій, що особливо важливо при цитокіновому штормі), антиоксидантну,

замісну й антистресову дію, а також сприяють репарації, стимулюючи клітинний геном.

Як показує досвід, добова доза глюкокортикоїдів має бути достатньо високою, вводиться тільки внутрішньовенно і в перерахунку на преднізолон має досягати не менше 300 мг/добу. Нагадаємо, що активність дексаметазону в 7,5 рази вища за таку преднізолону (1 ампула преднізолону містить 30 мг, а дексаметазону — 4 мг).

На ранніх етапах терапії перевагу треба віддавати дексаметазону з урахуванням його більш значущої протинабрякової дії в групі глюкокортикоїдів. Таке інтенсивне лікування зазвичай триває не більше 3-5 діб, використовується за життєвими показаннями і не може стати причиною імунодефіциту з наступними бактерійними ускладненнями.

При встановленні інтерстиційного набряку легень у хворих із тяжкими формами COVID-19 екстрено починають внутрішньовенне струменеве (рідко-краплинне) введення водного розчину дексаметазону в початковій разовій дозі 90-120 мг у перерахунку на преднізолон, а потім через 1-3 год, залежно від первинного лікувального ефекту, наступна доза глюкокортикоїдів може бути збільшена до досягнення сумарної дози 300 мг у перерахунку на преднізолон, при цьому максимальна добова доза глюкокортикоїдів не має перевищувати 400 мг преднізолону.

Здебільшого за цей час вдається досягти очікуваного лікувального ефекту, а саме припинення прогресування або й регресу інтерстиційного набряку легень. Найбільшу ефективність методика має на початкових етапах зазначеного набряку. У разі відсутності чіткої позитивної динаміки терапія глюкокортикоїдами може бути продовжена до 3-5 діб. Дози і кратність введення дексаметазону визначають з урахуванням стану хворого і його динаміки. Зазвичай у наступні дні дози гормонів знижують, але кратність може зберігатися.

На жаль, у сучасній медицині поки немає методів ефектної терапії ушкоджень легеневих капілярів. Лікування таких хворих із ГРДС може бути тільки патогенетичним, з паралельним забезпеченням транспорту і дифузії кисню й вуглекислого газу в системі альвеолярно-капілярної мембрани або капіляр-штучної мембрани.

Особливістю протинабрякової терапії є те, що вона досить обмежена і жорстко пов'язана з об'ємом рідини, що вводиться з метою дезінтоксикації. Зазвичай парентерально вводять не більше 300-400 мл рідини, віддаючи перевагу дрібномолекулярним декстранам або нативним колоїдам, зокрема 10-20% розчину альбуміну. Щоправда, у таких випадках завжди варто зважати на небезпеку тромбоемболічних ускладнень, характерних для COVID-19. Кристалоїдні розчини вводити не рекомендується через їх швидке проникнення в тканини, що неминує призводить до посилення набряку.

Одночасно проводять заходи для «розвантаження» малого кола кровообігу. Використовують елементарні прийоми, які, попри їх простоту, можуть забезпечити позитивний ефект: це напівсидяче положення з опущеними ногами, відволікаючі гарячі ножні ванни, накладення венозних джгутів на кінцівки. Застосування гангліоблокаторів для «безкровного кровопускання», з метою зниження тиску в малому колі кровообігу і депонування крові на периферії, практично неможливе через небезпеку системного зниження артеріального тиску і порушення тканинної перфузії, що вже й без того страждає від гіпоксії. Така ж мотивація присутня і щодо звичайного кровопускання, оскільки ефективною при набряку легень може бути евакуація не менше 500 мл крові. Крім того, на тлі ДВЗ-синдрому цей метод дуже небезпечний. Для розвантаження малого кола кровообігу можна використовувати 2,4% розчин еуфіліну по 10 мл внутрішньовенно.

Як ефективний протинабряковий засіб доцільно використовувати фуросемід у дозах 60-120 мг на введення і за потреби застосовувати його й надалі під контролем гемодинаміки та ефективності комплексної терапії. Використання осмотичних діуретиків вважається небезпечним. Так, сечовина вільно проникає в інтерстиційний простір, тим самим посилюючи набряк тканин, а в разі застосування манітолу має місце фаза різкого підвищення внутрішньосудинного об'єму крові, що також може зумовити посилення набряку. Тому найбільш безпечним засобом, правда, уже онкотичної протинабрякової терапії, є 20% розчин альбуміну. Проте при прогресуванні набряку легень і його переході в альвеолярну фазу можливе застосування й осмотичних діуретиків — уже за життєвими показаннями. На думку деяких авторів, перевагу при набряку легень має сечовина за умови її введення у вигляді 30% розчину в дозі 1-1,5 г/кг зі швидкістю 30-60 крапель за хвилину. Проте ми вважаємо таку перевагу сумнівною.

Для усунення гіпоксії винятково важливу роль відіграє киснева терапія, від інгаляційної до екстракорпоральної. Інгаляційна оксигенотерапія по суті зводиться до збільшення парціального тиску кисню у вдихуваній хворим газової суміші. Застосування чистого кисню можливе, але лише впродовж короткого періоду часу, оскільки, як сильний окислювач, він сам додатково пошкоджує альвеолярно-капілярні мембрани. Найоптимальнішими і безпечнішими вважають повітряно-кисневі суміші з вмістом кисню не більше 60% за об'ємом (зазвичай 40-50%) і швидкістю введення через носові катетери 4-6 л/хв.

Клінічна практика показує, що використання ШВЛ із підвищеним тиском на видиху нерідко негативно впливало на стан хворих. Найбільш результативною на ранніх етапах виявляється терапія простою киснево-повітряною сумішшю через носові катетери, ефектно іменована «неінвазивною ШВЛ». При цьому можуть використовуватися кисневі концентратори, або сучасні апарати для ШВЛ. Відтак переведення хворого на ШВЛ має бути обґрунтоване і зумовлене неконтрольованим зниженням насичення артеріальної крові киснем. Основна мета оксигенотерапії — підтримка сатурації артеріальної крові киснем на рівні не нижче 90%. Критерії переведення пацієнтів із COVID-19 на ШВЛ достатньо чітко описані в офіційних протоколах — «Стандарти медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”», «Стандарт екстреної медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”», Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», які затверджені наступними наказами МОЗ: від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)», від 02.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)”», від 10.04.2020 № 852 «Про внесення змін до протоколу “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)”», від 16.06.2020 № 1411 «Про внесення змін до стандартів медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”». Готується черговий наказ, який доповнює чинний протокол і дозволяє застосування дексаметазону.

Незважаючи на всі можливі негативні ефекти ШВЛ, хворих на COVID-19 при прогресуючому інтерстиційному набряку легень і, особливо, при загрозі розвитку альвеолярного набряку, що супроводжується значною гіпоксією, необхідно перевести на ШВЛ із використанням її спеціальних режимів — з постійним позитивним тиском або підвищеним тиском при видиху. Використовуються також височастотні режими ШВЛ, а також осциляторна модуляція дихання. Інші режими ШВЛ у хворих на COVID-19 на сьогодні ще не розроблені.

На жаль, у разі значного пошкодження функції альвеолярно-капілярної мембрани будь-які варіанти ШВЛ, навіть із високим вмістом кисню у вдихуваній суміші, не можуть привести до адекватного насичення крові киснем і ефективного виведення вуглекислого газу. У цій ситуації залишається єдиний шлях, здатний забезпечити оксигенацію крові, — екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Фактично це апарат «штучних легень». Розробка й практичне застосування таких апаратів було почато ще в 70-х роках минулого століття. Сьогодні вони стали ефективнішими і більш доступними для практичного використання, але їх застосування ще дуже дороге й обмежене, а ефективність залишається недостатньою. Проте варто зазначити, що саме розробка апаратів для ЕКМО та їх поєднання з використанням перфторану («штучної крові») може бути чи не єдиним реальним і перспективним засобом для хворих із пошкодженням альвеолярно-капілярних мембран легень. Альвеолярно-капілярний сектор легень має дуже високий регенераторний потенціал, тому ефективна тимчасова «заміна» його основних функцій ЕКМО, за відсутності подальшого пошкодження, уможливує відновлення пошкоджених тканин цього життєво важливого органа.

Особливе значення ЕКМО має при альвеолярному важко керованому набряку легень, оскільки навіть масивна та інтенсивна терапія нерідко в цій ситуації виявляється безуспішною і потребує окремого розгляду.

За відсутності позитивної динаміки від застосування інтенсивної протинабрякової терапії і ШВЛ навіть на стадії інтерстиційного набряку легень необхідно вимушено використовувати ЕКМО, спершу як допоміжний екстрений засіб при використанні невідкладної протинабрякової терапії та апаратів ШВЛ для повнішого заміщення й ефективної модуляції газообмінної функції легень. Надалі нерідко необхідний повний перехід на ЕКМО.

На стадії декомпенсованого розгорнутого набряку легень ЕКМО залишається єдиним ефективним способом екстреної терапії.

ЕКМО здійснюють за допомогою відповідних апаратів, серед яких перевагу віддають мембранним оксигенаторам (МОКНУВ), які забезпечують найвищий рівень насичення крові киснем, максимальне виведення вуглекислого газу і мінімальний рівень ушкодження формених елементів крові (тромбоцитів і еритроцитів).

Застосування ЕКМО при геморагічній пневмонії також засноване на тому, що пошкодження легень при COVID-19 є потенційно зворотним завдяки високій регенеративній активності їх альвеолярно-капілярного сегменту, а корекція гіпоксії дає можливість ефективно відновити газообмінну функцію легень, після чого ЕКМО може бути відмінена.

У хворого з пневмонією COVID-19 на стадії інтерстиційного набряку легень при прогресуючій гіпоксемії впродовж декількох годин (зменшення парціального тиску кисню в артеріальній крові нижче 50 мм рт. ст. — PaO_2 , що приблизно відповідає сатурації 80-85% — SpO_2) і вичерпанні можливостей і ресурсів інтенсивної протинабрякової терапії та ШВЛ із застосуванням різних режимів і навіть дихальної суміші зі 100% кисню як допоміжний спосіб екстреної замісної й моделюючої газообмінної функції легень використовують зовнішні апарати для штучної оксигенації крові, переважно МОКНУВ, не припиняючи протинабрякову терапію і ШВЛ.

За відсутності ефекту, а також під час переходу інтерстиційного набряку в альвеолярний ШВЛ у режимах корекції газообмінної функції легень припиняють як недоцільну, ураховуючи можливість механічного пошкодження легень і прямої токсичної дії високопроцентних кисневих сумішей на їх тканину, і застосовують МОКНУВ як основний екстрений засіб замісної та моделюючої газообмінної функції. У такій ситуації ШВЛ використовують тільки в режимі забезпечення функціонального спокою легень, а не корекції гіпоксемії (для максимального сприяння регенерації) з низьким піковим тиском газової суміші і низькою частотою вентиляції. Застосування ШВЛ у цьому випадку потрібне для того, щоб легені остаточно не «спалися», чому необхідно запобігти для повного і коректного відновлення легеневої тканини.

Підключення ЕКМО в кровоносну систему хворого проводять за вено-венозною або вено-артеріальною схемою, що, своєю чергою, вимагає спеціальної корекції гемостазу і постійного застосування антикоагулянтів. Але при COVID-19 має місце ДВЗ-синдром із тривалою стадією гіперкоагуляції, що дещо спрощує застосування ЕКМО в цій групі пацієнтів.

Для забезпечення максимального насичення крові киснем в оксигенаторі та для максимального зменшення використання антикоагулянтів апарат МОКНУВ підключають за вено-венозною схемою (відмежування і повернення оксигенованої крові з венозного русла хворого з використанням великих периферичних вен), але можливе підключення і за вено-артеріальною. Ці способи підключення можуть бути виконані індивідуально для конкретного пацієнта.

У будь-якому разі проведення ЕКМО має здійснюватися тільки під ретельним динамічним контролем активності систем коагуляції та антикоагуляції. Можливий розвиток кровотечі в таких пацієнтів необхідно перевести з розряду абсолютних до розряду відносних протипоказань.

Після відновлення газообмінної функції легень, яка встановлюється за показниками стабілізації парціального тиску кисню (поступово до норми — 92-98 мм рт. ст. — PaO_2 , що приблизно відповідає сатурації 95-98% — SpO_2) в артеріальній крові, при поступовому «відлученні» хворого від ЕКМО вона може бути повністю припинена.

За умови необхідної кваліфікації персоналу ЕКМО може бути застосована на базі звичайного стаціонарного відділення інтенсивної терапії і реанімації багатопрофільної лікарні. Та, на жаль, вартість цього методу дуже висока, а її доступність винятково обмежена передусім з огляду на потребу значного лікарського й технічного ресурсу.

У багатьох клінічних дослідженнях хворих на пневмонію COVID-19 обнадійливі результати показує застосування оксиду азоту — селективного легеневого вазодилатора, який знижує опір легневих судин, покращуючи відповідність вентиляції та перфузії тканини легень.

З огляду на згадану тропність SARS-CoV-2 до ендотелію капілярів, не останнє місце в лікуванні може посісти використання ангіо- і кардіопротекторних засобів. Зокрема, багатообіцяючими видаються вітчизняні препарати кверцетину — квертин і корвітин.

Відомо, що кверцетин є свого роду пасткою для вільних радикалів і має здатність активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму. Він чинить

протизапальну дію завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення [12].

Сьогодні інтерес до кверцетину як засобу профілактики та лікування COVID-19 при всій гостроті цієї проблеми знайшов свій відгук у багатьох науковців та клініцистів. Зокрема, у протоколі (EVMS Medical Group) ведення пацієнтів із COVID-19 для зниження тяжкості перебігу захворювання в особливо вразливих групах пацієнтів (наприклад, в осіб віком понад 60 років), а також у хворих із легкою симптоматикою рекомендується застосовувати комбінацію кверцетину та вітаміну С по 250-500 мг двічі на добу. Таке лікування знижувало ризик пошкодження клітин, а також зменшувало вміст маркерів запалення [13, 14].

З огляду на ускладнення з боку серцево-судинної системи, спричинені впливом як самого коронавірусу, так і препаратів, які застосовують при лікуванні COVID-19 [15-17], актуальними є дані про кардіопротекторний вплив кверцетину, отримані в низці доклінічних досліджень. Кардіопротекторна дія кверцетину проявляється багатьма позитивними ефектами, серед яких особливо значущими є обмеження зони некрозу міокарда, запобігання його реперфузійному ураженню; а також антиаритмічна, антишемічна, антитромботична дія, встановлені при лікуванні гострого коронарного синдрому, гострого інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності [18]. Встановлено також його захисний вплив на ендотелій судин, що має неабияке значення, оскільки при COVID-19 неминуче розвивається ендотеліальна дисфункція [19].

Окремим важливим питанням є призначення антибіотиків при цій патології. Не підлягає сумніву, що антибактеріальна терапія таких пацієнтів неприпустима, навіть зважаючи на «профілактичну» мету зазначеного лікування. Дуже чітким об'єктивним критерієм на користь антибіотикотерапії є рівень прокальцитоніну понад 0,1 нг/мл. За таких обставин перевага надається антибіотикам широкого спектра дії.

Література

1. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // The Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 507-513. www.thelancet.com Published online January 29, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
2. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека / Л.Ф. Стомба, В.Н. Лебедев, А.А. Петров [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — Вып. 2. — С. 68-74.
3. Gralinski L.E. Molecular pathology of emerging coronavirus infections / L.E. Gralinski, R.S. Baric // J. Pathol. — 2015. — Vol. 235. — P. 185-195. https://doi.org/10.1002/path.4454
4. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer / S. Tian, W. Hu, L. Niu et al. // J. Thorac. Oncol. — 2020. — № 20. — P. 30132-30135.
5. Бондаренко А.М. Грип А/Н1N1 — реалії та особливості / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 4. — С. 96-102.
6. Копча В.С. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здравоохранение Белоруссии. — 2011. — № 2. — С. 44-49.
7. Патент 63098. Україна, МПК А61К 31/573 (2006.01). Спосіб лікування ризикованого геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. — № у 2011 02908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.
8. Копча В.С. Патогенетичне обґрунтування лікування хворих на грип та інші ГРВІ / В.С. Копча, Ю.В. Копча // Інфекційні хвороби — 2014. — № 4(78). — С. 64-70.
9. Патент 126606. Україна, МПК А61Р 11/00 (2006). Спосіб лікування ушкодження легень гриппозної етіології / А.М. Бондаренко, Л.А. Бондаренко. — № у 2018 01041; Заявлено 05.02.2018; Опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12.
10. Попередження та лікування COVID-19. Частина 2: Діагностика та лікування. — 2020. E-resources: https://donor.ua/pages/2335
11. Бондаренко А.М. Роздуми стосовно лікувальної та профілактичної перспективності різних засобів при COVID-19 / А.М. Бондаренко, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. — 2020. — № 2(100). — С. 46-54.
12. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19 / І.А. Зупанець, О.А. Голубовська, А.В. Шкурба [та ін.] // Укр. мед. часопис. — 2020. — № 2(1). E-resources: https://www.umj.com.ua/article/177136/perspektivi-vivchennya-zastosuvannya-preparativ-kvertsetinu-v-likuvanni-covid-19
13. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress / G. Askari, R. Ghiasvand, A. Feizi [et al.] // J. Res. Med. Sci. — 2012. — Vol. 6. — P. 637-641.
14. A made-in-Canada solution to the coronavirus outbreak? / N. Taylor-Vaisey. — 2020. E-resources: https://www.macleans.ca/news/canada/a-made-in-canada-solution-to-the-coronavirus-outbreak/
15. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome / J.S. Peiris, S.T. Lai, L.L. Poon [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1319-1325.
16. Handbook of COVID-19. Prevention and Treatment / T. Liang (Ed.). — Zhejiang University School of Medicine, 2020. — 60 p.
17. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective / Y. Yang, M.S. Islam, J. Wang [et al.] // Int. J. Biol. Sci. — 2020. — Vol. 16(10). — P. 1708-1717.
18. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395(10234). — P. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
19. Лук'янчук В.Д. Кінетика вільнорадикальних реакцій у шурів з медікаментозним гепатитом при застосуванні таблеток «Кверцетин» / В.Д. Лук'янчук, А.Г. Войтенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2008. — № 1-3. — С. 52-57.

Спадковий ангіоневротичний набряк: клінічна картина та доступні стратегії лікування

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – рідкісне генетично-детерміноване захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування. Клінічна картина САН характеризується періодичними епізодами набряку підшкірної або підслизової клітковини з будь-якою локалізацією (найчастіше кінцівок), а також нападами інтенсивного болю в животі. В основі захворювання лежить мутація гена, який кодує інгібітор C1-естерази (C1-INH). Недостатність білка C1-INH призводить до вивільнення надмірної кількості прозапального медіатора брадікініну і, як наслідок, суттєвого збільшення проникності судин. Клінічна картина САН часто нагадує таку при алергічних реакціях, тим самим дезорієнтуючи лікарів тоді, коли застосування антигістамінних препаратів (АГП), глюкокортикоїдів та адреналіну не має жодного ефекту. Аналогічно гострий біль у животі – ще один характерний симптом САН – може імітувати гостру хірургічну патологію та призводити до непотрібних оперативних втручань.

Усі пацієнти із САН мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (АН) гортані з потенційним летальним наслідком. Через низьку специфічність симптомів і недостатню обізнаність щодо цієї патології діагностика захворювання може затримуватися на десятки років. Разом із тим сьогодні є надійні та доступні діагностичні тести, які дають можливість із високою ймовірністю підтвердити або виключити це захворювання. Останніми роками розуміння патогенезу САН істотно поліпшилося, що сприяло вдосконаленню стратегій лікування та значущого покращення якості життя хворих.

САН: етіологія, епідеміологія та патогенез захворювання

Раптовий набряк підшкірної або підслизової клітковини був уперше описаний німецьким лікарем Генріхом Квінке у 1882 році. На сьогодні терміном «ангіоедема» позначають самолімітований локалізований набряк підшкірної або підслизової клітковини, зумовлений вивільненням вазоактивних медіаторів. Виділяють два основні типи АН: опосередкований мастоцитами та опосередкований брадікініном. Перша форма більш поширена, асоціюється з впливом тригерів (алергенів) та може маніфестувати такими проявами, як кропив'янка, генералізований свербіж, бронхоспазм, гіпотензія. При цьому застосування АГП, глюкокортикоїдів та адреналіну зазвичай сприяє повному розрешенню симптомів (Craig T. et al., 2012).

У 1886 р. канадський лікар Вільям Ослер уперше описав спадкову форму ангіоедеми. Як відомо на сьогодні, вона зумовлена надмірним вивільненням брадікініну (Nzeako O.C. et al., 2001). Патологічні аспекти розвитку САН лишалися нез'ясованими аж до початку 1960-х років. Саме тоді було встановлено, що в основі патогенезу захворювання лежить дефіцит білка C1-INH. Своєю чергою, C1-INH – це сироватковий протеїн, що синтезується в печінці та запобігає надмірній активації C4 і C2 компонентів комплексу. Недостатність C1-INH призводить до постійної неконтрольованої активації системи комплексу і, як наслідок, надмірного вивільнення пептидів-медіаторів, які спричиняють набряки. Трохи пізніше було виявлено, що є інша форма захворювання, в основі якої лежить не зниження рівня, а порушення функції білка C1-INH. Розуміння патогенезу захворювання допомогло виділити 2 типи САН: тип I (САН-1) характеризується дефіцитом нормально функціонуючого білка C1-INH, при типі II (САН-2) спостерігається нормальний рівень білка C1-INH, але порушення його функцій.

У подальшому був описаний зв'язок дефіциту C1-INH із мутацією надсімейства генів SERPIN (serine protease inhibitors – інгібіторів серинових протеаз), зокрема гена SERPING1.

Донедавна невизначеним було питання, якому саме пептиду належить ключова роль у патогенезі САН: C2-кініну, який утворюється в процесі класичного шляху активації комплексу, чи брадікініну, що утворюється внаслідок надмірної активації калікреїн-кінінової системи. Встановлено, що основним біологічним медіатором розвитку набряків при САН є брадікінін – прозапальний пептид із вираженими вазодилаторними властивостями, який

спричиняє збільшення проникності судин і, як наслідок, швидке накопичення рідини в інтерстиції.

Отже, при САН дефіцит або дисфункція білка C1-INH призводить до надмірного продукування вазоактивного медіатора брадікініну, наслідком чого є епізодичне збільшення судинної проникності та розвиток ангіоедеми. Брадікінін-опосередкований АН при САН принципово відрізняється від АН алергічного генезу, зумовленого гістаміном та іншими медіаторами тучних клітин. Набряк при САН не купірується адреналіном, антигістамінними засобами та глюкокортикоїдами (Zuraw B.L. et al., 2014).

Поширеність САН становить приблизно 1 випадок на 30–80 тис осіб у загальній популяції (Cicardi M. et al., 2012). Захворювання характеризується аутосомно-домінантним типом успадкування без гендерних відмінностей. Приблизно 25% випадків САН-1/2 спричинені мутацією *de novo*. САН-1 є найпоширенішою формою захворювання та становить майже 85% відомих випадків, тоді як на САН-2 припадає решта 15% захворювань, пов'язаних із недостатністю функції C1-INH. Не описано чітких расових або етнічних особливостей, асоційованих із частотою розвитку САН, хоча одне нещодавнє дослідження продемонструвало, що особи із САН, які проживають на території материкового Китаю, Тайваню і Японії, можуть мати меншу частоту абдомінальних епізодів, аніж особи із САН в інших країнах (Hepao M.P. et al., 2016).

Клінічна картина захворювання: ангіоедема та абдомінальний біль

Приблизно в 1/3 випадків симптоми САН маніфестують у віці до 5 років, і в таких випадках зазвичай має місце більш тяжкий перебіг захворювання. Зазвичай перші прояви САН розвиваються в людини у віці до 20 років. Приблизно в 4% пацієнтів САН маніфестує у віці старше 40 років (Xu Y-Y. et al., 2013; Bork K. et al., 2006).

Клінічна картина САН характеризується наявністю принаймні однієї з таких ознак (Bork K. et al., 2006):

1. Рецидивуючий АН – виникає переважно на обличчі та кінцівках і є найбільш поширеним проявом САН (спостерігається практично в усіх хворих).
2. Інтермітуючий біль у животі – спостерігається в 93% хворих із САН.
3. Приблизно 75% пацієнтів із САН мають обтяжений сімейний анамнез щодо аналогічних симптомів (епізоди АН у членів родини). В інших випадках мутація гена розвивається *de novo*.

Деякі фактори, зокрема місцева травма, інфекція або емоційне перенавантаження, можуть спровокувати епізод АН в пацієнтів із САН. Менструація та прийом пероральних контрацептивів можуть бути головними факторами, що спричиняють розвиток нападу в пацієнтів із САН і нормальним рівнем C1-INH. Стоматологічні втручання також здатні провокувати розвиток ларингеальної або букальної ангіоедеми. Разом із тим у більшості випадків не вдається виділити конкретний тригер, який спровокував розвиток нападу.

Перед розвитком ангіоедеми хворий може відчувати продромальні симптоми, такі як втома, біль у суглобах і м'язах, нудота, гастроінтестинальні

розлади, відчуття оніміння/поколювання в ділянці, де має розвинути ангіоедема. Варто зазначити, що багато пацієнтів із САН перебувають у депресії та відчують тривогу, що, своєю чергою, погіршує перебіг захворювання. Цікаво, що саме через високу поширеність психоемоційних розладів у пацієнтів з ангіоедемою Генріх Квінке навіть висловлював підозри щодо частково «невротичної» природи цього захворювання та позначав цю патологію як «ангіоневротичний» набряк.

Напади САН зазвичай класифікують як ті, що вражають верхні дихальні шляхи (так звані «гортанні»), гастроінтестинальні та шкірні. Набряк гортані – найменш поширений, але найбільш небезпечний тип нападу, оскільки непрохідність дихальних шляхів може призвести до розвитку задухи та смерті. Понад 50% пацієнтів із САН принаймні раз у житті перенесли епізод набряку гортані (Bork K. et al., 2014).

Рецидивуюча ангіоедема

Більшість епізодів АН характеризуються поступовим початком та наростанням симптомів протягом 12–24 год із наступним повільним розрешенням протягом 2–5 діб (Tachdjian R. et al., 2012). Набряки виникають спонтанно, непередбачувано, можуть локалізуватися в кількох ділянках тіла одночасно, але зазвичай не бувають системними. Ангіоедема може виникати як самостійний симптом або супроводжуватися розвитком абдомінального болю (АБ). При цьому симптоми, характерні для САН, дуже нагадують такі при ангіоедемі, опосередкованій мастоцитами: у разі набряку підшкірної клітковини шкіра нееритематозна, зона набряку має чіткі краї, свербіж відсутній.

Проте необхідно зазначити, що в пацієнтів із САН майже ніколи не розвивається кропив'янка – її наявність дає підстави практично виключити це захворювання.

У великому ретроспективному дослідженні K. Bork та співавт. (2006) повідомлялося, що майже в усіх пацієнтів із САН спостерігалися ті чи інші епізоди набряку шкіри, причому приблизно 90% локалізувалися на кінцівках. Майже 8 із 10 пацієнтів повідомили про пережиті епізоди набряку з локалізацією на обличчі, хоча розвиваються вони тут доволі рідко та становлять лише 3% від загальної кількості нападів. Подібним чином набряки статевих органів та інших локалізацій спостерігались у більш як 2/3 пацієнтів, але загалом становлять лише 4% від загальної кількості нападів. У менше чим 1% випадків локалізація АН включала гортань, язик, язичок, м'яке піднебіння, сечовий міхур, уретру, нирки, стравохід і центральну нервову систему (деякі пацієнти повідомляли про напади мігреноподібного головного болю).

Епізоди АН гортані, які найчастіше асоціюються з летальним вислідом у хворих із САН та розвиваються приблизно в 48% хворих, потребують негайного лікування. У той час як гострі алергічні реакції або анафілаксія мають тенденцію до досягнення піку клінічних проявів протягом декількох хвилин після

впливу алергену, набряк гортані в пацієнтів із САН розвивається в середньому протягом декількох годин (хоча в деяких осіб може розвиватися протягом більш короткого часу — до 20 хв). Одне ретроспективне дослідження за участю 209 пацієнтів із САН-1/2 продемонструвало, що приблизно в 50% пацієнтів трапляються множинні епізоди набряку гортані протягом життя. Приблизно 28,5% епізодів АН обличчя можуть поширюватися та призводити до набряку гортані. Хоча в минулому вважалося, що до 30% пацієнтів із САН помирає через задуху при набряку гортані, удосконалення менеджменту САН допомогло суттєво зменшити смертність. Більшість летальних випадків спостерігається в осіб, в яких діагноз САН не був діагностований вчасно (Henaо M.P. et al., 2016).

Абдомінальний біль

Інтенсивний біль у животі, який розвивається в 93% пацієнтів із САН, може імітувати гостру хірургічну патологію та стати причиною проведення непотрібних оперативних втручань. Так, до моменту встановлення діагнозу САН майже третина пацієнтів переносить оперативні втручання, пов'язані із сильним АБ (Henaо M.P. et al., 2016). Тривалість АБ зазвичай становить від 2 до 4 днів та значуще впливає на працездатність осіб із САН. Крім вираженого АБ напад може викликати нудоту, блювання, діарею та навіть призвести до розвитку гіповолемічного шоку, тетанії, супроводжуватися геморагічним стулом, дизурією та інвагінацією товстого кишечника.

Приклади діагностичних помилок

На жаль, недостатньо специфічні симптоми САН та низька обізнаність щодо даної патології є причиною частих діагностичних помилок. 2018 року в жовтневому номері видання Hindawi було опубліковано статтю «Наслідки помилок діагностики та лікування набряку гортані, зумовленого спадковим ангіоневротичним набряком: огляд справ румунського реєстру». Наводимо короткий аналіз двох клінічних випадків та лікувально-діагностичних помилок, допущених в їх менеджменті.

Клінічний випадок 1

Жінка, 53 роки. Перші напади ангіоедеми трапилися у віці 20 років. Незважаючи на обтяжений сімейний анамнез, типову клінічну картину (напади АН та виражених абдомінальних болей), більш як 100 епізодів набряку гортані, діагноз САН був встановлений лише у віці 50 років, тобто через 30 років від маніфестації захворювання. Типові симптоми САН спочатку включали епізоди незначних периферичних набряків кінцівок, які зазвичай розрішувалися через 3 дні. З часом ангіоедема почала поширюватися на обличчя. Деякі епізоди набряків обличчя супроводжувалися афонією та задухою. Через деякий час пацієнтка почала зазначати появу АБ — спочатку епізоди були рідкісними, проте згодом стали повторюватися майже щотижнево, супроводжуючи напади ангіоедеми. Пацієнтка була неодноразово пролікована гідрокортизоном, АГП, адреналіном, проте застосування всіх цих препаратів не мало жодного ефекту. Унаслідок нерозпізаного САН, яке імітувало гостру хірургічну патологію, пацієнтка перенесла холецистектомію, апендектомію та лівосторонню овариєктомію. Фатальний напад САН, який стався у віці 52 років, розпочався з дисфагії, яка супроводжувалася дисфонією та задишкою. Пацієнтка була госпіталізована до невеликої обласної лікарні, де померла через 6 год від початку розвитку симптомів.

Аналіз клінічного випадку виявив наступні діагностичні помилки в менеджменті пацієнтки: по-перше, тяжкість і тип ангіоедеми не були правильно розпізнані або оцінені лікарем невідкладної допомоги. По-друге, ED (Emergency department — відділення невідкладної допомоги) не встановило контакт із Довідковим центром САН та не збило анамнез попередніх історій нападів, незважаючи на те що діагноз САН був встановлений прижиттєво. Урешті, прохідність дихальних шляхів не була забезпечена належним чином. Як наслідок, заходи відновлення життєдіяльності та лікування нападу в даної пацієнтки не були

Таблиця. Режим застосування препарату Сінрайз® у дітей, підлітків та дорослих			
Група пацієнтів	Показання	Дозування	Введення
Дорослі та підлітки (>12 років)	Профілактика нападів САН	1000 Од внутрішньовенно (в/в) кожні 3 або 4 дні. Для пацієнтів, які не відповідають на лікування із застосуванням 1000 Од кожні 3 або 4 дні, можливе підвищення дози до 2500 Од (але не більше 100 Од/кг)	1 мл/хв (10 хв)
Діти 6-11 років	Профілактика нападів САН	500 Од в/в кожні 3 або 4 дні. Дозу можна коригувати відповідно до індивідуальної відповіді на терапію та підвищувати до 1000 Од	1 мл/хв (5 хв)

своєчасно забезпечені, що призвело до летального вислід.

Клінічний випадок 2

Хлопчик, 11 років. Перші симптоми САН з'явилися в 3-річному віці, тоді як діагноз був встановлений у віці 7 років. Перші прояви включали епізоди набряку обличчя та АБ, які в окремих випадках супроводжувалися блюванням та/або діареєю. Подальші епізоди характеризувалися набряками рук, ніг та геніталій, які саморозрішувалися протягом 2-3 днів. Хлопчик мав обтяжений сімейний анамнез: його брат, батько, дід та тітка по лінії батька також мали в анамнезі напади періодичних периферичних набряків, при цьому його дід у віці 67 років помер унаслідок набряку гортані. У віці 6 років хлопчику провели апендектомію, пов'язану з епізодом сильного АБ. Після встановлення діагнозу пацієнт пройшов профілактичне лікування транексамовою кислотою. Смертельний напад стався в пацієнта у віці 11 років: розвинувся набряк обличчя, який супроводжувався прогресуючими дисфагією, дисфонією та задишкою. Хлопчика було госпіталізовано до невеликої місцевої лікарні, де набряк намагалися купірувати повторним введенням кортикостероїдів та адреналіну, незважаючи на заяви матері про те, що такі методи лікування раніше не давали жодного ефекту. Смерть була зафіксована через 3 год після госпіталізації дитини.

Аналіз клінічного випадку. Як і в попередньому випадку, САН як причина ангіоедеми не була розпізнана лікуючим лікарем, незважаючи на типову клінічну картину та дані щодо обтяженого сімейного анамнезу. Для порятунку дитині не було проведено ні спроби трахеотомії, ні інтубації; хлопчик не отримав ефективного лікування, спрямованого на купірування нападу.

Обидва пацієнти мали позитивний сімейний анамнез та історію захворювання, в обох спостерігалися типові клінічні прояви САН (періодичні епізоди периферичних набряків, які супроводжувалися вираженим АБ) з дитинства або з раннього зрілого віку. В обох випадках смерть наступила внаслідок набряку гортані; це ще раз підкреслює, що ускладнення САН є смертельно небезпечними. Неправильне діагностування та некоректне лікування нападу були ключовими факторами, які призвели до летального результату.

Численні клінічні випадки продемонстрували високий ризик, асоційований із набряком гортані. Смертність від набряку гортані при САН становить майже 30%, і зумовлена вона неправильним розцінюванням природи набряку і, як наслідок, некоректним менеджментом брадикінін-опосередкованої ангіоедеми. Часто САН не вдається відрізнити від ангіоедеми алергічного генезу. Затримки з наданням невідкладної допомоги, зокрема адекватним забезпеченням прохідності дихальних шляхів, суттєво зменшують шанси хворого із САН на виживання.

Сучасні стратегії лікування хворих із САН

Усі пацієнти із САН мають бути проінформовані про ранні ознаки та симптоми набряку гортані. Слід підкреслити, що САН — доволі рідкісне захворювання, і багато лікарів не знають ні про природу даної патології, ні про терапевтичну тактику, якої потребує пацієнт. Саме тому відразу після встановлення діагнозу важливо разом із пацієнтом скласти план надання невідкладної допомоги з особливим акцентом на тому, куди хворий має звертатися в разі набряку гортані. Пацієнтів треба попередити про те, що будь-який набряк дихальних шляхів є вкрай небезпечним і потребує негайної медичної допомоги.

Є декілька варіантів терапії першої лінії, спрямованої на усунення гострого епізоду АН та запобігання його виникненню в майбутньому.

Лікування включає застосування таких препаратів:

- Людський концентрат білка C1-INH плазмового походження.
- Рекомбінантний людський білок C1-INH.
- Ікатібант — синтетичний антагоніст B2-рецептора брадикініну.
- Екалантід — рекомбінантний інгібітор калікреїну плазми крові.

Досі не проводилося досліджень, в яких порівнювалася би результативність цих препаратів, проте ефективність і безпека кожного з них окремо при САН були досліджені та доведені.

В Україні пацієнти отримали можливість сучасного лікування препаратом Сінрайз® від компанії Takeda. Сінрайз® — це перший препарат групи C1-INH, застосування якого в якості довготривалої профілактики нападів САН схвалено FDA. Натепер препарат для хворих на САН закуповується за державний кошт, але незабаром він стане доступнішим для придбання більш широким колом пацієнтів. З 2008 року Сінрайз® застосовується в дітей віком від 6 років, підлітків та дорослих. Препарат сприяє зменшенню частоти, тяжкості й тривалості нападів САН завдяки своєму механізму дії, який полягає в підвищенні рівня C1-INH у плазмі крові, що запобігає утворенню надлишку брадикініну та зменшує ризик розвитку нападу.

Ефективність і безпека препарату досліджувалися у 24-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні CHANGE (Craig Cocchio et al., 2009). Згідно з його результатами середня кількість нападів САН у кожному періоді лікування була значно нижчою в пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням препарату Сінрайз® (6,1±5,4 атаки), проти учасників випробування, які отримували плацебо (12,7±4,8 атаки) (p<0,0001). Також було зазначено істотне зменшення тяжкості нападів, середньої їх тривалості загалом та середньої тривалості набряку на тлі прийому даного препарату, якщо порівняти з плацебо (1,3±0,85 проти 1,9±0,35 відповідно; p<0,0006; 2,1±1,13 дня проти 3,4±1,39 дня відповідно; p<0,0004; 10,1±10,73 дня та 29,6±16,9 дня відповідно; p<0,0001). Дослідники дійшли висновку, що застосування 1000 Од препарату Сінрайз® двічі на тиждень ефективно запобігає розвитку або зменшує частоту нападів САН у пацієнтів із даним захворюванням.

Безпека і ефективність препарату Сінрайз® (дозування: 500 Од та 1000 Од) у педіатричній практиці були продемонстровані в сліпому рандомізованому багатоцентровому перехресному дослідженні за участю дітей віком від 7 до 11 років (Aygoren-Pursun et al., 2019). Як показали результати, його застосування сприяло зменшенню кількості нападів на 71,1% (при застосуванні дози 500 Од) та на 84,5% (при застосуванні дози 1000 Од), якщо порівняти з їх початковою кількістю.

Шлях введення препарату Сінрайз® — внутрішньовенний, причому пацієнт може вводити собі його самостійно. Режим і дозування — наведені в таблиці.

Сінрайз® — сучасний лікарський засіб групи C1-INH, який успішно застосовується для рутинної профілактики нападів САН. Незабаром препарат буде широко доступний на фармацевтичному ринку України, і його прийом зможе подарувати хворим на таку рідкісну патологію, як САН, надію на якісне, продуктивне та довге життя.

За матеріалами 1. Moldovan D. et al. Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. Case Reports in Emergency Medicine/ Volume 2018, Article ID 6363787/ <https://doi.org/10.1155/2018/6363787>.
2. Henaо et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. Therapeutics and Clinical Risk Management. May 2016:12.
3. Paula J. et al. Hereditary Angioedema. N Engl J Med 2020;382:1136-48. DOI: 10.1056/NEJMra1808012



Антибіотики в лікуванні та профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легень

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Згідно з результатами аналізу масштабних епідеміологічних досліджень станом на 2010 рік у світі налічувалося 384 млн хворих на ХОЗЛ, а рівень захворюваності становив 8,4-15%. Щороку від ХОЗЛ помирає приблизно 3 млн осіб, і, зважаючи на зростання поширеності куріння та забруднення повітря, передбачається, що до 2030 року жертвами цієї хвороби стануть 4,5 млн людей [1].

ХОЗЛ представляє собою поєднання захворювання «малих» дихальних шляхів (ДШ) (обструктивний бронхіоліт) та де-струкції легеневої паренхіми (емфізема). Ці дві патології не обов'язково виникають одночасно, але з часом виявляються у всіх хворих на ХОЗЛ.

Етіологія ХОЗЛ мультифакторіальна та включає комбінацію зовнішніх (куріння та забруднення повітря) і внутрішніх факторів, зокрема гіперреактивність ДШ та дефіцит α_1 -антитрипсину. В основі патогенезу лежить персистуюче запалення бронхіол та легеневої паренхіми під впливом подразнюючих газів і твердих часток у повітрі. Хронічне запалення спричинює структурні зміни ДШ: з одного боку, звуження бронхіол обмежує дихальний потік, з іншого – руйнування альвеол зменшує силу еластичної тяги легень, що обмежує процес видиху [1, 2].

Незважаючи на те що ХОЗЛ є хронічним захворюванням, адекватна базисна терапія дає можливість його лікувати та запобігати його прогресуванню. Лікувальна тактика залежить від тяжкості симптомів, частоти загострень та потреби в госпіталізації, що визначає групу, до якої належить пацієнт із ХОЗЛ (А, В, С, D). Підхід до вибору базисної терапії ХОЗЛ відображений на рисунку [1, 2].

Таким чином, ключовою подією в лікуванні ХОЗЛ є саме загострення, яке негативно впливає на перебіг захворювання і якість життя пацієнтів. Клінічно цей стан проявляється задишкою, збільшенням кількості свистячих хрипів (так званого візінгу), частоти кашлю та об'єму і гнійності мокрот. Ці симптоми зумовлені посиленням запалення ДШ, підвищенням продукції слизу та експіраторним закриттям ДШ [1]. При цьому кожен епізод загострення викликає незворотне ремоделювання ДШ. Саме загострення є основною причиною госпіталізації та смерті хворих: рівень смертності в пацієнтів, госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ, у разі потреби в штучній вентиляції легень (ШВЛ) становить 40% [3, 4].

Основними етіологічними чинниками загострення є забруднення повітря, куріння, зміна клімату та інфекції. Саме інфекцією спричинені 80% усіх загострень ХОЗЛ, з них 40-50% – бактеріальними збудниками. Тяжкість порушення функції легень може змінюватися залежно від типу патогенних бактерій та ступеня зараження [5].

Лікування загострення має розпочинатися якнайшвидше після встановлення діагнозу та впливати на всі ланки етіопатогенезу. Згідно з GOLD-2019 основними моментами в терапії загострень ХОЗЛ є [1]:

- β_2 -агоністи короткої дії в якості монотерапії або в комбінації з антихолінергетиками короткої дії рекомендовані як початкові бронходилататори (ступінь доказовості C).
- Системні стероїди можуть покращити функцію легень (об'єм форсованого видиху за 1-шу с – ОФВ₁), оксигенацію та скоротити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії не має перевищувати 5-7 днів (ступінь доказовості A).
- Неінвазивна механічна вентиляція має розглядатися в усіх пацієнтів із гострою дихальною недостатністю при загостренні ХОЗЛ за відсутності абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, зменшує потребу в інтубації, скорочує тривалість госпіталізації та покращує виживання (ступінь доказовості A).
- Метилксантини не рекомендуються через підвищений ризик виникнення побічних реакцій (ступінь доказовості B).
- Антибіотики (АБ), за показаннями, скорочують час одужання, знижують ризик ранніх повторних загострень та тривалість госпіталізації. Тривалість терапії не має перевищувати 5-7 днів (ступінь доказовості B).

Результати низки досліджень підтвердили роль АБ у лікуванні загострень ХОЗЛ. Так, відповідно до результатів Кокранівського систематичного огляду, який включив 11 контрольованих клінічних досліджень (n=917), призначення АБ дало можливість зменшити ризик передчасної смерті на 77%, ризик відмови від лікування – на 53% та ризик появи гнійного мокротиння – на 44% [6].

У ще одному мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні взяли участь 1056 пацієнтів віком до 60 років, із задокументованою історією ≥ 2 загострень ХОЗЛ протягом попереднього року, які потребували призначення курсу системних АБ та/або системних кортикостероїдів, палили або були курцями в минулому зі стажем куріння ≥ 20 пачко-років. На початку дослідження всі пацієнти після застосування бронхіолітики мали ОФВ₁ $\leq 60\%$ передбачуваного, при співвідношенні ОФВ₁ / форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) $< 70\%$.

Учасники експерименту отримували курс захищених амінопеніцилінів протягом 7 днів або 5-денний курс фторхінолонів, після чого протягом 8 тиж оцінювали первинні та вторинні кінцеві точки. Первинною кінцевою точкою була неефективність терапії, яку визначили за потреби в додатковому або альтернативному лікуванні системними АБ та/або системними кортикостероїдами (включаючи збільшення дози або тривалості лікування) та/або госпіталізації протягом 8 тиж після прийому одного з курсів АБ. Вторинні кінцеві точки включали клінічну відповідь у пацієнтів із позитивними культурами мокротиння та бактеріологічними результатами. В обох групах пацієнтів спостерігалася нижча частота неефективності терапії та вищий рівень ерадикації бактеріальних збудників і клінічного видужання зі статистично значимою перевагою в групі фторхінолонів [7].

Згідно з результатами систематичного огляду Quop та співавт АБ при загостренні ХОЗЛ достовірно знижують рівень неуспішності лікування на 46% (95% ДІ 0,32-0,92) та внутрішньолікарняну смертність на 78% (95% ДІ 0,08-0,62) проти плацебо [8].

Оскільки загострення ХОЗЛ швидко прогресує, раннє емпіричне призначення АБ у разі бактеріальної етіології загострення є ключовим для досягнення позитивної відповіді [9].

Численні настанови рекомендують використовувати амоксицилін, триметоприм-сульфаметоксазол та доксициклін у терапії загострень ХОЗЛ. Ці дані ґрунтуються на доказах, але необхідно враховувати той факт, що більшість із них отримані понад 20 років тому і з того часу значуще зростає резистентність до АБ. У США до 1987 року менше 1% пневмококів мали високий рівень стійкості до пеніциліну, тоді як уже в 1997 р. загальна резистентність до пеніциліну досягла 43,8%. Пеніцилінорезистентний *Streptococcus pneumoniae* також має знижену чутливість до інших класів АБ, зокрема макролідів, цефалоспоринових і тетрациклінів. *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis* також характеризуються підвищеною стійкістю до АБ завдяки продукуванню β -лактамаз та іншим механізмам резистентності. Звичайно, є значна географічна різниця, але останнє десятиліття світова тенденція полягає в підвищенні антибіотикорезистентності (АБР). Отже, емпірично обраний АБ має максимально

перекривати спектр усіх збудників, що спричиняють загострення ХОЗЛ, та мати низький потенціал до розвитку АБР [10].

Одними з перспективних з цієї точки зору препаратів є фторхінолони. Основною мішенню їхньої активності є бактеріальний фермент ДНК-гіраза, який входить до класу топоізомераз II типу. Бактерії не здатні розвивати резистентність до фторхінолонів через механізми, опосередковані плазмідами або R-фактором. Крім того, представники цього класу АБ виявилися нечутливими до деградації за допомогою механізмів інактивації бактерій. Імовірніше, бактеріальна стійкість до фторхінолонів виникає або через хромосомну мутацію в ДНК-гіразі цільового ферменту, або через мутації, що змінюють проникність лікарського засобу в клітину бактерій. Таким чином, імовірність розвитку резистентності до фторхінолонів нижча, ніж до аміноглікозидів або β -лактамних АБ [11].

В одному з проспективних досліджень вивчалися етіологічні бактеріальні збудники при тяжкому загостренні ХОЗЛ, що потребувало госпіталізації. Вони виявлялися в 47,22% усіх випадків. При цьому частота виявлення бактеріальних збудників зростала з віком (p=0,02) і була асоційована з частими загостреннями (p<0,001), прийомом системних стероїдів (p=0,005) та порушенням функції легень (p=0,02). Найчастіше ідентифікувалися *Pseudomonas aeruginosa* (38,23%), *Klebsiella pneumoniae* (29,41%), золотистий стафілокок (23,53%), *Streptococcus pneumoniae* (5,88%) та *Acinetobacter spp.* (2,94%). Більш високий парціальний тиск вуглекислого газу (PaCO₂) виявився незалежним предиктором виділення *Klebsiella pneumoniae* (p=0,025) та *Pseudomonas aeruginosa* (p=0,001). Додатковими незалежними чинниками виявлення *Klebsiella pneumoniae* були вік >55 років (p=0,017) та системне вживання стероїдів (p=0,017).

Аналіз структури чутливості різних АБ до потенційно патогенних мікроорганізмів показав, що більшість ізолятів виявляли стійкість до амінопеніцилінів, макролідів і тетрацикліну (табл.).

Ципрофлоксацин і піперацилін/тазо-бактам виявилися ефективними в 79,41% ізолятів, що робить їх оптимальними препаратами для ерадикації більшості мікроорганізмів, виділених у госпіталізованих хворих із загостренням ХОЗЛ [12].

У ще одному дослідженні, яке включило 1056 амбулаторних пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, найпоширенішими виявленими збудниками були *Haemophilus influenzae* (21,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (16,8%), *Klebsiella pneumoniae* (12,7%), *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* [7].

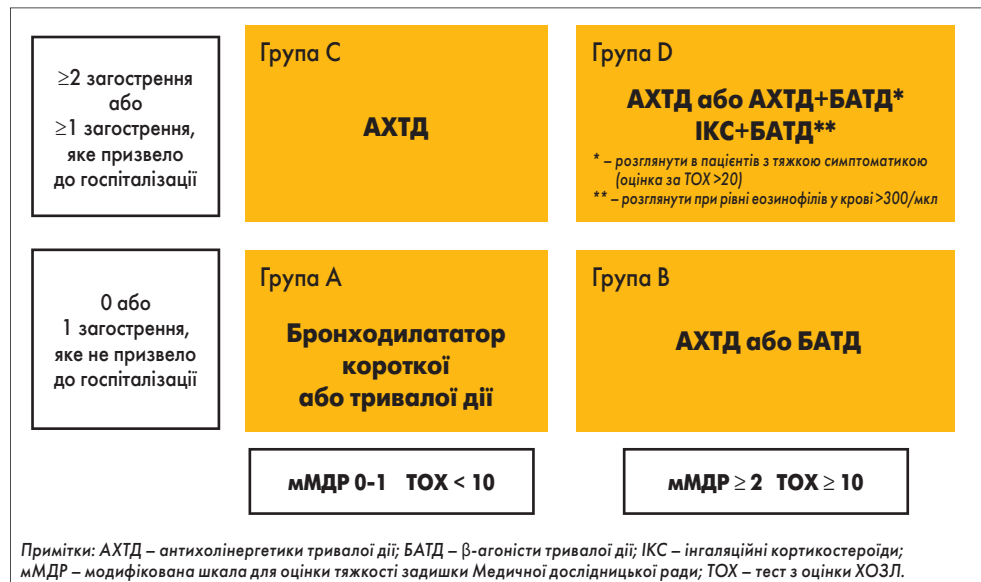


Рис. Базисна терапія ХОЗЛ (GOLD, 2019)

Потенційно патогенні мікроорганізми	Амоксицилін	Амоксициліну клавуланат	Тетрациклін	Піперацилін/тазобактам	Еритроміцин	Ципрофлоксацин	Гентаміцин
	Ч/П/Р	Ч/П/Р	Ч/П/Р	Ч/П/Р	Ч/П/Р	Ч/П/Р	Ч/П/Р
<i>S. aureus</i>	4/2/2	6/-/2	5/2/1	8/-/-	6/1/1	7/-/1	7/-/1
<i>S. pneumoniae</i>	1/1/-	2/-/-	2/-/-	2/-/-	2/-/-	2/-/-	2/-/-
<i>P. aeruginosa</i>	-/-/13	1/-/12	-/-/13	10/2/1	-/-/13	10/2/1	9/1/3
<i>K. pneumoniae</i>	-/2/8	1/2/7	-/1/9	7/2/1	-/-/10	8/1/1	8/1/1
<i>Acinetobacter</i>	-/-/1	-/-/1	-/-/1	-/1/-	-/1/-	-/-/1	-/-/1
Загалом	5/5/24	10/2/22	7/3/24	7/3/24	27/5/2	27/3/4	26/2/6

Примітки: Ч – чутлив; П – проміжна чутливість; Р – резистентні.

У своєму дослідженні Pettigrew та спів-авт. оцінювали чутливість до АБ, поширеність генів резистентності, розвиток резистентності до *Haemophilus influenzae* та ефективність макролідів і фторхінолонів в ерадикації вказаного патогену. Дані були отримані з 15-річного поздовжнього дослідження ХОЗЛ. Для визначення генотипу та ідентифікації генів резистентності використовували геномні послідовності. Мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) АБ визначали методом мікро-розведення у бульйоні. Для оцінки взаємозв'язку між використанням АБ та ерадикацією *Haemophilus influenzae* застосовували узагальнені лінійні змішані моделі.

Було обстежено 267 ізолятів *Haemophilus influenzae* від 77 осіб. Усі шойно отримані ізоляти були чутливими до азитроміцину. У 5 з 27 (19%) штамів із часом розвинулося чотириразове збільшення MIC азитроміцину і досягло або перевищило межу сприйнятливості (≤ 4 мкг/мл) під час впливу. Ізоляти *Haemophilus influenzae* були рівномірно сприйнятливі до ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксифлоксацину (MIC₉₀ 0,015; 0,015 та 0,06 відповідно); не було виявлено мутацій, відповідних за резистентність до фторхінолонів. Використання останніх було асоційовано з посиленням ерадикації *Haemophilus influenzae* порівняно з макролідами (відношення ризиків [BR] 16,67; 95% ДІ 2,67-104,09). Отже, фторхінолони виявилися ефективними для ерадикації *Haemophilus influenzae* у хворих на ХОЗЛ [14].

Ще однією важливою характеристикою при виборі ефективного АБ для лікування загострення ХОЗЛ є фармакокінетичний профіль препарату. Знову ж фторхінолони, зокрема їх представник ципрофлоксацин, має низку переваг у цьому аспекті. Всмоктування після перорального прийому препарату доволі швидке: пікових концентрацій ципрофлоксацину у сироватці крові ($C_{\max}$) досяг приблизно через 1-2 години. Одночасний прийом їжі не викликає клінічно значущих порушень абсорбції, що може бути корисним для мінімізації шлункових розладів на тлі прийому препарату. Є лінійна залежність між сироватковими концентраціями ципрофлоксацину та дозою, що вводиться перорально або внутрішньовенно. Абсолютна біодоступність ципрофлоксацину становить приблизно 70%. Широкий об'єм розподілу при введенні стандартних пероральних або внутрішньовенних доз варіює від 1,74 до 5,0 л/кг, що відображає проникнення препарату в більшість тканин організму [11].

У дослідженні Kontou та співавт. оцінювався фармакокінетичний профіль ципрофлоксацину у тяжкохворих із ХОЗЛ, які перебувають на ШВЛ. Було продемонстровано, що препарат швидко проникає в бронхіальний секрет, тому вважається хорошим вибором для лікування інфекційних загострень ХОЗЛ [14].

Клінічна ефективність ципрофлоксацину підтверджена результатами нещодавно проведеного метааналізу. Автори дослідили ефективність низки АБ для лікування ХОЗЛ, зокрема амоксициліну, амоксициліну клавуланату, ампіцилін-сульбактаму, азитроміцину, цефаклору, цефуроксиму, ципрофлоксацину, кларитроміцину, діритроміцину, доксицикліну, левофлоксацину, моксифлоксацину, офлоксацину та ін. Було виявлено, що використання ципрофлоксацину забезпечувало високі показники клінічного вилікування із середнім рівнем побічних ефектів, що робить його оптимальним АБ у терапії пацієнтів із загостренням ХОЗЛ [15].

В арсеналі українських спеціалістів є препарат ципрофлоксацину, представлений компанією «Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед» (Індія) під торговою назвою Цифран ОД, чий ефективність і безпека підтверджені часом. Пролонгована форма препарату дає можливість застосовувати його лише 1 раз на добу, що

позитивно впливає на комплаєнс. Це особливо актуально для пацієнтів із ХОЗЛ, які зазвичай паралельно отримують значну кількість препаратів у рамках базисної терапії. Ще однією перевагою препарату є його економічна доступність, а це має неабияке значення в сучасних реаліях. Усе зазначене робить Цифран ОД препаратом вибору при веденні пацієнтів із загостренням ХОЗЛ.

Використання адекватної антибактеріальної терапії не лише пришвидшить зникнення симптомів та покращить прихильність пацієнтів до лікування, але й допоможе запобігти прогресуванню захворювання, розвитку подальших загострень та незворотного ремоделювання ДШ і супутніх тяжких ускладнень, що загрожують життю.

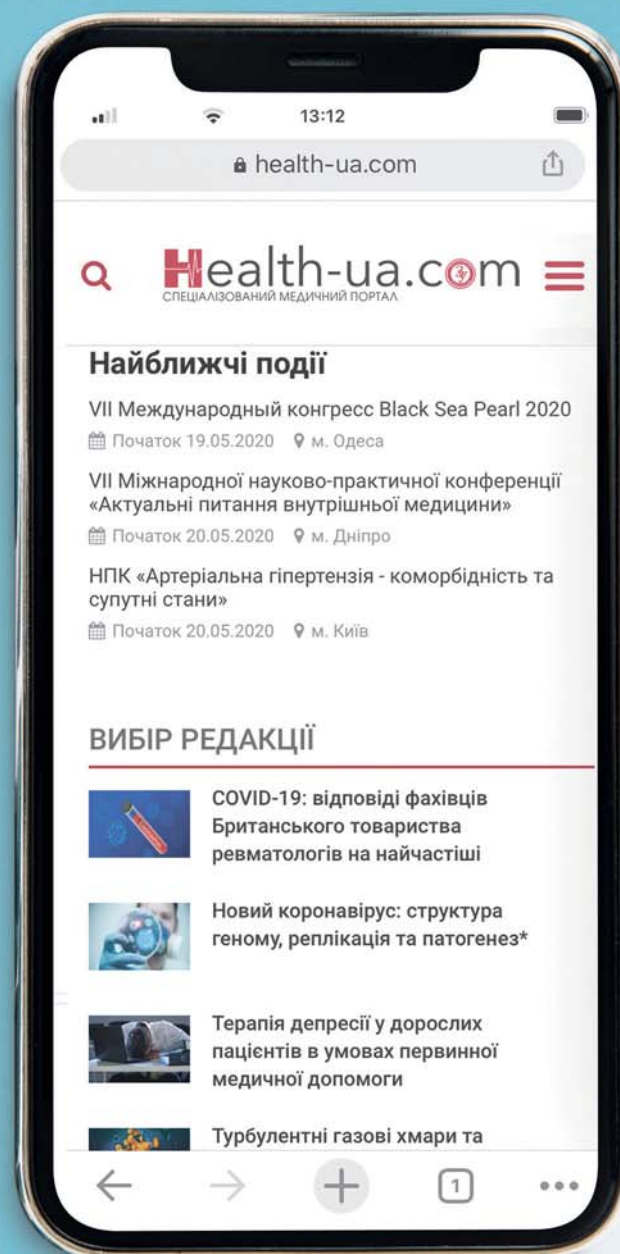
Література

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD2019. Режим доступу: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Zab Mosenifar. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Режим доступу: <https://emedicine.medscape.com/article/297664-overview#a4>
3. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957-63. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505864/>
4. Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):625-6. Режим доступу: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.12197>
5. Hurst J.R. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):625-6. Режим доступу: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201106-1136ED?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aocrossref.org&rft_dat=crpub%3Dpubmed&
6. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., Garcia-Aymerich J., Barnes N.C. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1): CD004403. doi: 10.1002/14651858.CD004403.pub3. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249661>
7. Robert Wilson, Antonio Anzueto, Marc Miravittles, Pierre Arvis, Jeff Alder, Daniel Haverstock, Mila Trajanovic and Sanjay Sethi. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. Eur Respir J. 2012 Jul; 40(1): 17-27. Published online 2011 Dec 1. doi: 10.1183/09031936.00090311. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393767/>
8. Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2008 Mar;133(3):756-66. doi: 10.1378/chest.07-1207. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18321904>
9. Ashok Kuwal, Vinod Joshi, Naveen Dutt, Surjit Singh, Kailash Chand Agarwal and Gopal Purohit. A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure. Turk Thorax J. 2018 Jan; 19(1): 19-27. Published online 2017 Nov 29. doi: 10.5152/TurkThoraxJ.2017.17035. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783049/>
10. Amit Patel and Robert Wilson. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006 Sep; 1(3): 243-250.
11. Vance-Bryan K., Guay D.R., Rotschafer J.C. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers. Eur J Clin Microbiol. 1984 Aug;3(4):355-9. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6489326>
12. Ouanes I., Ouanes-Besbes L., Ben Abdallah S., Dachraoui F., Abroug F. Trends in use and impact on outcome of empiric antibiotic therapy and noninvasive ventilation in COPD patients with acute exacerbation. Ann Intensive Care. 2015;5(1):30. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591222/>
13. Melinda M. Pettigrew, Brian T. Tsuji, Janneane F. Gent, Yong Kong, Patricia N. Holden, Sanjay Sethi and Timothy F. Murphy. Effect of Fluoroquinolones and Macrolides on Eradication and Resistance of *Haemophilus influenzae* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jul; 60(7): 4151-4158. Published online 2016 Jun 20. Prepublished online 2016 May 2. doi: 10.1128/AAC.00301-16. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914697/>
14. Paschalina Kontou, Kalliopi Chatzika, Georgia Pitsiou, Ioannis Stanopoulos, Paraskevi Argyropoulou-Pataka and Ioannis Kioumis. Pharmacokinetics of Ciprofloxacin and Its Penetration into Bronchial Secretions of Mechanically Ventilated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep; 55(9): 4149-4153. doi: 10.1128/AAC.00566-10. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165329/>

Підготувала Ганна Кирпач



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



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».





Ефективність бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу в США

У 2012 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило використання лікарського засобу бедаквіліну фумарат у складі комбінованої терапії туберкульозу (ТБ) з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), так званий мультирезистентний ТБ, і ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ). У цьому огляді йдеться про результати лікування, безпеку і переносимість бедаквіліну в невеликій вибірці пацієнтів у період із вересня 2012 по серпень 2016 року. Дані були зібрані ретроспективно в рамках чотирьох різних протитуберкульозних програм. Результати показали, що, незважаючи на широкий профіль резистентності, застосування бедаквіліну продемонструвало значні успіхи в лікуванні цієї форми ТБ. У групі пацієнтів, що приймали бедаквілін, летальність від ТБ була суттєво нижчою, ніж у групах пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ і ШЛС-ТБ, а серйозних побічних ефектів задокументовано не було. Отже, усі ці дані підтримують нові рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про включення бедаквіліну в якості стартового препарату в сучасні режими терапії мультирезистентного ТБ.

Актуальність

МЛС-ТБ, резистентний як мінімум до ізоніазиду (INH) і рифампіцину (RIF), а також ШЛС-ТБ, додатково резистентний до фторхінолонів та принаймні одного з трьох ін'єкційних препаратів другої лінії терапії, є глобальною проблемою для національних систем охорони здоров'я в усьому світі. Основними причинами розвитку лікарської резистентності (ЛР) є відсутність адекватних схем лікування і достатніх знань фахівців. Основні чинники мультирезистентного ТБ включають неадекватні схеми лікування внаслідок недостатніх знань, що погіршується обмеженим доступом до нових якісних ліків із хорошою переносимістю, а також несвоєчасне призначення лікування, тестування щодо чутливості до препаратів і неприйняття до уваги ризиків переривання лікування через токсичні, тривалі та дорогі варіанти схем терапії. На сьогодні глобалізація та недостатні заходи контролю над інфекційними захворюваннями й надалі призводять до поглиблення проблеми інфікування мультирезистентним ТБ.

З появою молекулярних експрес-тестів для виявлення чутливих до RIF штамів кількість випадків МЛС-ТБ в усьому світі зростає. Для успішної боротьби з глобальною епідемією ТБ всім пацієнтам із діагностованою ЛР важливо забезпечити адекватне лікування короткими схемами, яке добре переноситься.

Нещодавно ВООЗ оприлюднила керівництво із застосування таких коротких схем тривалістю 9-12 міс, у складі яких можуть використовуватися два нові препарати: бедаквіліну фумарат і деламанід. Саме останнє оновлене керівництво ВООЗ рекомендує використовувати бедаквілін у складі пероральних схем стартової терапії в цих хворих для отримання максимальних результатів лікування та мінімізації токсичності, асоційованої з ін'єкційними препаратами. Ці рекомендації засновані на досвіді використання бедаквіліну країн, що перебувають на різних етапах

реалізації нових стратегій лікування. Рекомендації щодо застосування деламаніду в керівництві ВООЗ поки не були оновлені.

Дані клінічних випробувань Фази Ів показали, що бедаквілін був ефективний, на противагу плацебо, у кон-версії культури, але в цій групі пацієнтів була зазначена більша смертність від усіх причин. У грудні 2012 р. FDA схвалило (за прискореною процедурою) бедаквіліну фу-марат в якості першого представника нового класу хіміо-терапевтичних протитуберкульозних препаратів (за більш як 40 років) із новим механізмом дії проти *Mycobacterium tuberculosis* (інгібування АТФ-синтетази), але рекоменду-вало продовжувати моніторинг ефективності та безпеки препарату, зважаючи на обмеженість таких даних і під-вищену смертність від усіх причин у групі бедаквіліну в дослідженнях ІІ фази. Бедаквілін був схвалений для «ви-користання після консультації фахівця, як частина ком-бінованої терапії і під прямим наглядом лікаря, для до-рослих (≥18 років) із підтвердженим діагнозом МЛС-ТБ».

Рекомендації CDC (Центри з контролю та профілак-тики захворювань у США – Centers for Disease Control and Prevention) стосовно використання й контролю безпеки бедаквіліну у хворих на МЛС-ТБ в США були опубліковані в жовтні 2013 року. Були розглянуті конкретні проблеми без-пеки, особливо потенційна здатність бедаквіліну призводити до подовження інтервалу QTc (збільшення на 60 мс від ви-хідного рівня або [скоригований інтервал QT] QTc >500 мс), підвищення ризику поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsade de pointes), яка може перерости у фі-бриляцію шлуночків. З огляду на це, гайдлайн рекомендує:

- моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) у пацієнтів, які почали прийом бедаквіліну перед лікуванням, через 2; 12 і 24 тиж від початку терапії;
- визначення рівня електролітів (кальцію, магнію та калію) початково і в разі подовження QTc;

- посилений щотижневий моніторинг ЕКГ при при-йомі інших препаратів, які подовжують інтервал QT, на-явності інших факторів ризику порушень серцевого ритму або зміни рівня електролітів.

Крім цього, рекомендується відміна бедаквіліну в разі виникнення клінічно значущої шлуночкової аритмії або QTc >500 мс на двох послідовних ЕКГ.

У даній роботі представлено результати лікування і не-бажані явища (НЯ) на тлі лікування бедаквіліном у складі комплексної терапії в пацієнтів із МЛС-ТБ і ШЛС-ТБ, які відповідають критеріям включення згідно з рекомен-даціями CDC.

Методи

CDC було створено реєстр із стандартизованою систе-мою моніторингу для відстеження результатів лікування, частоти й тяжкості НЯ, лабораторних даних та інших змін-них у пацієнтів, які отримують бедаквілін в якості терапії МЛС-ТБ. З вересня 2012 по серпень 2016 року лікування отримала 21 особа в рамках різних програм, з яких були зібрані дані 14 пацієнтів із 4 сайтів, і ці пацієнти суворо відповідали критеріям включення. Щодо 7 інших хворих дані виявилися обмеженими.

Отримані результати

Вибірка включила 14 пацієнтів, які отримували бедаквілін у складі комбінованої терапії МЛС-ТБ. З них:

- 7 (50%) мали МЛС-ТБ;
- 4 (29%) – пре-ШЛС-ТБ;
- 3 (21%) – ШЛС-ТБ.

Позитивний посів був в усіх учасників, у 5 (36%) крім легеневого зазначався позалегеновий ТБ, при-чому в 9 (69%) мазок на кислотостійкі мікобактерії був

Продовження на стор. 20.

Таблиця 1. Результати лікарської чутливості пацієнтів

Порядковий № пацієнта	BDQ ^a	INH	RIF	PZA	EMB	SM	ETA	KM	CS	CM	PAS	AK	RFB	CIP	OFLOX	MFX	CFZ	LFX	AMX-CLV	LZD	Результати молекулярного дослідження
1	...	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	...	R	R	R	S	R	...	S	...
2	...	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	...	...	...	...	S	...
3	...	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	...	S	...	...	...	rpoB, gyrA, rrs
4	...	R	R	S	S	R	R	S		S	R	S	R	S	S	...	...	...	...	...	...
5	...	R	R	S	R	R	S	R	S	S	S	S	R	R	R	R	S	R	R	S	katG, rpoB
6	S	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	...	S	...	...	S	katG, rpoB, embB, rpsL
7	...	R	R	S	R	R	S	S	S	S	R ^b	S	R	S	S	R	...	S	...	...	embB
8	...	R	R	R	R	R	R ^b	R	S	S ^b	S	R	R	R	R	R	S	R	...	S	katG, rpoB, embB, pncA, gyrA, rrs
9	...	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R ^a	S	R	...	S	inhA, katG, mabA, rpoB, embB, pncA, gyrA
10	...	R	R	R	R	...	R	...	S	S	S	S	...	...	...	R	...	...	...	S	katG, rpoB, embB, pncA, gyrA
11	S	R	R	R	R	R	R ^b	R ^b	S	R	S ^b	R ^b	R	R	R	R	R	...	...	S	katG, rpoB, gyrA, embB, pncA, eis
12	...	R	R	S	R ^b	S	R ^b	S	...	S	S	S	S	S	S	S	...	...	...	...	inhA, rpoB
13	S	R	R	R	R	S	R	S	...	S	S	S	S	S	S	...	...	...	...	...	inhA, rpoB
14	...	R	R	R	R	S	R	S	...	S	S	S	S	S	S	S	...	...	...	...	rpoB
Загальна кількість резистентних пацієнтів	...	14/14 R	14/14 R	9/14 R	13/14 R	9/13 R	9/14 R	3/13 R	0/10 R	1/14 R	2/14 R	2/14 R	8/12 R	5/13 R	5/12 R	7/9 R	1/7 R	4/4 R	1/1 R	0/8 R	

Примітки: AMX-CLV – амоксицилін-клавуланат; BDQ – бедаквілін; INH – ізоніазид; LFX – левофлоксацин; R – стійкий; RIF – рифампін; S – сприйнятливий; a – визначення чутливості до BDQ, проведене компанією Janssen Pharmaceuticals; b – незалежні результати тестування на лікарську чутливість.

Ефективність бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу в США

Продовження. Початок на стор. 19.

позитивним. Зміни на рентгенограмі грудної клітки мали 12 (86%) осіб, у 7 (58%) пацієнтів був діагностований кавернозний ТБ. Один із них (7%) був ко-інфікований ВІЛ, 5 (36%) пацієнтів страждали на цукровий діабет.

- Показанням до призначення бедаквіліну стали:
- широка резистентність — у 8 (54%) пацієнтів;
 - непереносимість раніше одержуваних препаратів — у 6 (43%);
 - незадовільна клінічна відповідь на терапію — у 2 (21%);
 - невдачі лікування — в 1 (7%) хворого.

Середній час лікування до початку терапії бедаквіліном склав 94 дні ([міжквартильний розмах — interquartile range] IQR, 37-443 дні), середня тривалість лікування бедаквіліном — 173 дні (IQR, 165-193 дні), а загальна медіана лікування МЛС-ТБ — 742 дні (IQR, 687-858,5 дня).

Однак бедаквілін було призначено 8 (57%) пацієнтам до конверсії.

Усі пацієнти досягли конверсії культури в середньому за 71 день (IQR, 26-116 днів). Завершили лікування 12 (86%) хворих, 1 (7%) учасник переїхав, і дані про його подальше самопочуття відсутні. 1 (7%) пацієнт припинив лікування через подовження інтервалу QTc >500 мс, він помер у віці старше 80 років від інсульту через 20 міс після припинення прийому бедаквіліну.

Стійкість ізолятів до препаратів першої лінії терапії була високою: 13 (93%) із 14 були стійкими до етамбутолу (EMB) і 10 (71%) — до піразинаміду (PZA). З 13 ізолятів, протестованих на чутливість до стрептоміцину (SM), стійкими виявилися 9 (69%), а з 12 ізолятів, протестованих на чутливість до рифабутину (RFB), стійкість була зазначена у 8 (67%) випадках.

- Щодо препаратів другого ряду встановлено:
- найбільша стійкість до етіонаміду (ETA) — у 9 (69%) із 14 ізолятів;
 - на другому місці — до фторхінолонів: 5 (38%) із 13 були стійкими до ципрофлоксацину (CIP);
 - на третьому — до офлоксацину (OFLOX): 5 (42%) із 12.
- Стійкість до ін'єкційних препаратів другої лінії була нижче:
- 3 (23%) ізоляти з 13 ізолятів виявилися стійкими до канаміцину (KM);
 - 1 (7%) ізолят із 14 — до капреоміцину (CM);
 - 2 (14%) ізоляти з 14 — до амікацину (AK).

Стійкість до інших препаратів другого ряду була низькою:

- у 2 (14%) із 14 ізолятів виявлена стійкість до параміносаліцилової кислоти (PAS);
- в 1 (14%) ізоляту із 7 — до клофазіміну (CFZ).

Не було виявлено резистентності в 10 пацієнтів, протестованих на чутливість до циклосерину (CS), у 8 — до лінезоліду (LZD). В 1 пацієнта під час лікування

Таблиця 2. Побічні ефекти на тлі прийому бедаквіліну в складі комбінованої терапії	
Побічний ефект	Коефіцієнт поширеності (%)
Нейропатія	7 (50)
Порушення QTc	6 (43)
Збільшення QTc на 60 мс від базового рівня	5 (83)
QTc ≥500 мс	4 (67)
Порушення рівня K ⁺	4 (29)
Гіперкаліємія	1 (25)
Гіпокаліємія	2 (50)
Обидва	1 (25)
Розлади з боку ШКТ	4 (29)
Психічні розлади	3 (21)
Дерматологічна реакція	3 (21)
Втрата слуху	2 (14)
Анемія	2 (14)
Інші ^а	3 (21)
n=14	
Примітки: ШКТ — шлунково-кишковий тракт; K ⁺ — калій; «Інші» ^а вказує на лише 1 побічний ефект, у тому числі гостре ураження нирок, зниження апетиту, стомлюваність, артралгію та реакцію на ліки. Усього 5 побічних ефектів лише в 3 осіб.	

Таблиця 3. Порушення QTc та медичні результати					
Порядковий № пацієнта	Базальний QTc	Максимальний QTc	Препарати, які подовжують QTc	Подальша тактика	Чи закінчено курс прийому бедаквіліну?
1	384	469	CFZ	Без змін	Так
3	439	507	CFZ, LFX	Скасування бедаквіліну	Ні
4	411	475	CFZ, LFX	Без змін	Так
11	442	536	MFX	Без змін, оскільки QTc становив 432 через день після пікового значення	Так
12	400	610	LFX	K ⁺ =2,2; бедаквілін був скасований і продовжений після відновлення рівня K ⁺	Так
14	483 (3 дні після старту курсу бедаквіліну)	546 (1 день після скасування курсу бедаквіліну)	MFX, CFZ, Effexor, Zofran	MFX та CFZ були скасовані послідовно, поки QTc не був знижений	Так

з'явилася резистентність до PZA. У 5 пацієнтів встановлений ≥1 суперечливий результат чутливості до EMB, PAS, ETA, ін'єкційних препаратів або моксифлоксацину (MFX) (табл. 1).

Серед зафіксованих НЯ найчастіше спостерігалися периферична нейропатія (50%) і подовження QTc (43%) (табл. 2 і табл. 3):

1. Усі пацієнти з периферичною нейропатією отримували LZD.

2. Усі 6 пацієнтів із подовженням QTc отримували 1 або кілька інших препаратів, які подовжують QT, 5 (83%) пацієнтів мали збільшення на 60 мс проти вихідного рівня, а в 4 (67%) QTc перевищував 500 мс. QTc пацієнтів № 1 і № 4 не перевищував 500 мс, отже, схема їх лікування не змінювалась. У пацієнта № 11 було виявлено QTc 442 мс на ЕКГ, виконаної наступного дня, тому також ніяких змін у схему лікування не було внесено. У пацієнта № 12 виявлена гіпокаліємія, тому прийом бедаквіліну в нього був скасований на 2 тиж і після нормалізації рівня калію відновлений знову. У пацієнта № 14 QTc становив 546 мс через день після завершення лікування бедаквіліном, що було скориговано шляхом припинення прийому MFX і CFZ. Пацієнту № 3 прийом бедаквіліну було скасовано через QTc 507 мс.

Таким чином, 3 (75%) пацієнти з 4 з QTc >500 мс пройшли повний курс бедаквіліну; 1 (25%) пацієнт із 4 припинив прийом бедаквіліну і повторно його не отримував.

Інші НЯ включали:

- порушення електролітного обміну — у 4 (29%) із 14 пацієнтів;
- розлади з боку ШКТ — у 4 (29%) із 14;
- психічні розлади — у 3 (21%) із 14;
- дерматологічні реакції — у 3 (21%) із 14;
- втрату слуху — у 2 (14%) із 14;
- анемію — у 2 (14%) із 14.

Летальних випадків на тлі прийому бедаквіліну зафіксовано не було.

Обговорення

Цей звіт про випадки, переносимості та НЯ в пацієнтів, які приймають бедаквілін для лікування ТБ в США, є першим. Усі учасники, які отримували бедаквілін у рамках згаданого огляду, відповідали всім критеріям FDA із застосування цього препарату. І попри невелику вибірку, результати лікування виявилися перспективними й багатообіцяючими.

Число пацієнтів, які отримують бедаквілін, може збільшитися відповідно до нових керівних принципів ВООЗ щодо боротьби з ТБ, згідно з якими більшості пацієнтам із МЛС-ТБ рекомендується повністю пероральний режим лікування з бедаквіліном.

В усіх 14 пацієнтів із тяжким МЛС/ШЛС-ТБ була досягнута конверсія культури і завершено лікування, крім одного хворого, який переїхав, і одного померлого. Відсутні повідомлення про серйозні НЯ на тлі прийому бедаквіліну. Усі передбачувані НЯ нечисленні і можуть бути асоційовані також з іншими ЛЗ, одержуваними в рамках комплексної терапії.

Огляд виявив ключове ймовірне НЯ — подовження інтервалу QTc, пов'язане з використанням бедаквіліну. У 50% пацієнтів спостерігалось значне подовження інтервалу QT, що призвело до скасування терапії в одного пацієнта. Смерть одного з пацієнтів старше 80 років у цьому огляді не була пов'язана з прийомом бедаквіліну.

Показники успішного лікування МЛС/ШЛС-ТБ у США достатньо високі. Так, у дослідженні Marks та співавт., в якому взяла участь 135 пацієнтів у період з 2005 по 2007 рік, 78% завершили лікування, 11% переїхали, і зв'язок із ними було втрачено для подальшого спостереження, 9% учасників випробування померли (75% із них — від ТБ), 1% припинили лікування через НЯ. Результати представленого огляду схожі з результатами дослідження Marks та співавт., незважаючи на більш виражену ЛР. Таким чином, застосування бедаквіліну вже на початку лікування в складі повністю пероральної терапії може забезпечити хороші результати, одночасно скорочуючи час до конверсії культури та мінімізуючи ризики НЯ (втрата слуху), асоційовані з ін'єкційними препаратами.

Як у поточному дослідженні, так і в згаданій роботі Marks та співавт., частка пацієнтів, які раніше лікувалися, склала 36%, у решти учасників МЛС/ШЛС-ТБ був діагностований без попередньої терапії. Ці цифри свідчать про передачу стійких форм від людини до людини, наголосуючи на необхідності вчасної діагностики захворювання і лікарської чутливості мікобактерій, а також ефективного лікування пацієнтів та постійного інфекційного контролю.

Цей звіт має деякі обмеження: дані тривалого спостереження після завершення лікування, що дають можливість виявити рецидиви захворювання, відсутні. Крім того, незважаючи на те що реєстр призначений для збору даних про всіх хворих на ТБ, які отримують бедаквілін, у нього увійшла лише невелика їх частка — з етичних причин або через відсутність фінансування складної системи спостереження в реальному часі.

Однак нова система додаткового епіднагляду за МЛС-ТБ у США, запропонована в 2020 році, дасть можливість отримувати дані абсолютно про всіх пацієнтів із МЛС-ТБ, їх лікування та розвиток НЯ.

Висновки

У представленому огляді у хворих на ТБ (США), які отримують бедаквілін, вдалося досягти високих показників конверсії та хороших результатів лікування, незважаючи на широку резистентність збудника. У цій групі пацієнтів показник смертності був нижчим, ніж у пацієнтів, які страждають на МЛС/ШЛС, за даними інших досліджень, і не було документально підтверджено розвиток серйозних НЯ внаслідок прийому бедаквіліну. Отримані дані дають підстави припустити, що бедаквілін — це препарат, який добре переноситься, асоційований з незначними НЯ і виявляє високу ефективність у складі комбінованої терапії.

Нове керівництво ВООЗ з лікування ТБ рекомендує бедаквілін в якості основного препарату в схемах лікування МЛС-ТБ, і результати представленого огляду підтверджують обґрунтованість цієї рекомендації. Запланований більш ефективний збір даних пацієнтів, які отримують нові препарати і схеми лікування, дасть можливість забезпечити передовий досвід у веденні та лікуванні хворих на МЛУ/ШЛС-ТБ.

За матеріалами Sundari Mase et al. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States, Clinical Infectious Diseases, 2020;71(4):1010-1016.

Повну версію див. <https://academic.oup.com/cid/article/71/4/1010/5574390>

Підготувала Ірина Чумак

CP-188187



В Україні погіршився рівень виявлення туберкульозу. «Лікарі без кордонів» наголошують на важливості безперервного лікування туберкульозу під час COVID-19



Україна – одна з найбільш уражених туберкульозом (ТБ) країн у світі. Симптоми ТБ подібні до таких при COVID-19, і, щоб не зволікати з виявленням випадків, своєчасною діагностикою та початком лікування, медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів» / Medecins Sans Frontieres (MSF) закликає національні органи охорони здоров'я розглядати хворих на ТБ як групу особливого ризику в період епідемії на COVID-19.

Для надання своєчасної діагностики та лікування хворим із підозрою на ТБ у поточний процес скринінгу на COVID-19 необхідно включити анкету для скринінгу на ТБ. Хворим як із підозрою, так і з підтвердженим ТБ має надаватися пріоритет в проведенні безкоштовного ПЛР-тестування на COVID-19 та доступ до раннього початку лікування ТБ.

MSF працює в партнерстві з протитуберкульозним диспансером у Житомирській області, і в період із квітня по липень цього року організація займалася відстеженням впливу COVID-19 на лікування хворих на ТБ у цьому регіоні. MSF спостерігала значуще скорочення в наданні наявних послуг, таких як тестування на ТБ та набір нових пацієнтів на лікування.

«Карантин у зв'язку з COVID-19 став причиною низки обмежень у доступі до протитуберкульозної медичної допомоги. Так, заклади охорони здоров'я, що розглядалися як «другорядні», були тимчасово зачинені або в них зменшили кількість персоналу. Тубкабінети перетворили на пункти тестування на COVID-19, а медпрацівників перевели для лікування COVID-19, тому надавати протитуберкульозну допомогу було нікому. Ми помітили, що нестача транспортних засобів у Житомирській області також вплинула на можливість медпрацівників дістатися до роботи, а пацієнтів – доїхати до туберкульозних кабінетів. Передусім постраждали віддалені райони», – описує ситуацію Олена Труш, менеджер MSF з питань медичної діяльності.

У травні поточного року приблизно на 50 відсотків зменшився набір пацієнтів у пілотний проект із лікування ТБ у Житомирській області, який MSF реалізує в партнерстві з Міністерством охорони здоров'я та обласним протитуберкульозним диспансером. У відповідь на це MSF разом із протитуберкульозним диспансером закликали амбулаторно-поліклінічні заклади підвищити рівень проведення скринінгів на ТБ, а також поліпшити відстеження раніше діагностованих хворих на ТБ, які не лікувалися. Оскільки за останні кілька місяців деякі фтизіатри змінили свій підхід, кількість пацієнтів, набраних на лікування ТБ, дещо зросла, однак цю ініціативу не було втілено в життя в широкому масштабі на території Житомирської області. Незначне збільшення кількості набраних пацієнтів не досягає очікуваного рівня та не врівноважує показник кількості пацієнтів із підозрою на ТБ, яких не було виявлено під час початкового скринінгу на COVID-19.

Минуло майже 7 місяців після оголошення пандемії, а система охорони здоров'я України ще повністю не адаптувалася до нової реальності. «Коли пацієнт

телефонує своєму сімейному лікарю й повідомляє, що в нього кашель і підвищена температура, він проходить обстеження лише на COVID-19, але не на ТБ. Виявляється, що хворі на ТБ втрачають можливість отримати своєчасну діагностику та належне лікування. Їхній стан лише погіршуватиметься, а також зросте ризик поширення хвороби», – пояснює О. Труш і додає: – Окрім включення анкети для скринінгу на ТБ до поточного скринінгу на COVID-19 важливими заходами в протидії пандемії COVID-19 є надання пріоритету хворим із підозрою на ТБ та підтвердженими випадками в проведенні безкоштовного ПЛР-тестування на COVID-19 та забезпечення раннього початку лікування ТБ».

Дані на національному рівні свідчать про зменшення кількості пацієнтів із ТБ від початку пандемії COVID-19 в усій Україні. Якщо порівняти статистичні дані Центру громадського здоров'я, то в середньому в країні в період із січня по березень 2020 року діагностували ТБ у 1900 осіб на місяць. З квітня по червень кількість нових випадків впала приблизно до 1200 на місяць. Це зниження на майже 37%. Заходи щодо поліпшення скринінгу на ТБ та лікування мають бути прийняті на всій території України.



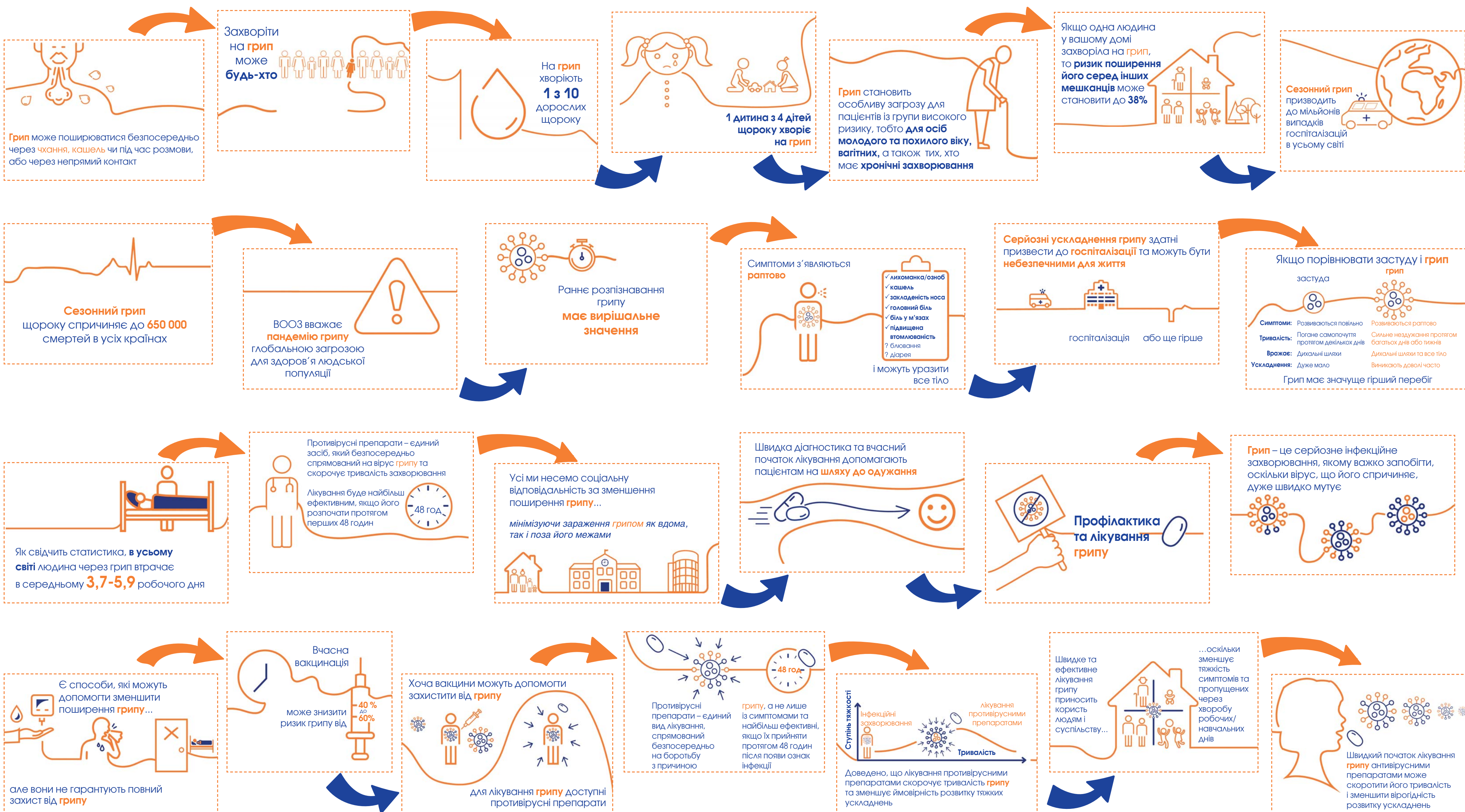
Коли в Україні був зареєстрований перший випадок захворювання на COVID-19, MSF активізувала свою діяльність із надання амбулаторної допомоги для забезпечення безперервності лікування ТБ. MSF також забезпечувала доступ до ліків та психосоціальну підтримку пацієнтам із ТБ протягом усього періоду карантину. Водночас проводилися тренінги для медпрацівників із питань профілактики інфекційного контролю, а також щодо того, як справлятися з психологічним стресом через збільшення робочого навантаження в обстановці підвищеного ризику. Також MSF відкрила телефонну гарячу лінію для надання психологічної підтримки медпрацівникам, хворим на COVID-19 та їхнім родичам.



ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ

- Щороку у світі майже 1,5 млн людей помирає внаслідок ТБ і приблизно 10 млн осіб захворюють на нього. Вважається, що особи з ТБ більш вразливі до COVID-19 та його наслідків, оскільки в цих пацієнтів легені уже уражені та ослаблені. Важливо забезпечити безперервність доступу до профілактики, діагностики та лікування ТБ в наших громадах та медичних закладах під час пандемії COVID-19.
- Україна вперше визнала епідемію ТБ в 1995 р., але й досі ТБ залишається серйозною проблемою громадського здоров'я. Останні дані, надані МОЗ України, показують, що в 2018 р. в країні від ТБ щодня помирало 10 осіб. Станом на серпень 2020 року в країні понад 14 тис осіб проходили лікування від ТБ.
- MSF – це незалежна міжнародна медична гуманітарна організація, яка здійснює свою діяльність у понад 70 країнах світу. MSF заснована в 1971 р. французькими лікарями та журналістами. 1991 року організацію було нагороджено Нобелівською премією миру на знак визнання зусиль її членів у наданні медичної допомоги в умовах гострих криз, а також підвищення рівня обізнаності про потенційні гуманітарні катастрофи на міжнародному рівні. Уперше MSF розпочала працювати в Україні в 1999 році. Сьогодні MSF в Україні здійснюється за двома напрямками: лікування інфекційних хвороб, а також допомога постраждалим унаслідок конфлікту. Важливо зазначити, що вся медична допомога надається безкоштовно. І це стало можливим завдяки більш як 6,3 млн індивідуальних донорів та приватних фондів у усьому світі.
- MSF працює в області лікування ТБ протягом 30 років, часто – пліч-о-пліч з національними органами охорони здоров'я, у найрізноманітніших умовах, зокрема в зонах затяжних конфліктів, міських нетрях, в'язницях, таборах для біженців та віддалених сільських районах. На сьогодні MSF – один із найбільших у світі неурядових надавачів лікування ТБ.

Грип: чи варто недооцінювати?



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); **В.С. Крутько**, д. мед. н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования; **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 в №2 (51), стр. 5-8.

В целом имеется 6 типов обызвествления образований легких и бронхов (рис. 21):

- центральное;
- гомогенное;
- слоистое;
- в виде воздушной кукурузы;
- точечные аморфные;
- крупные эксцентричные.

Еще одна доброкачественная опухоль, ткань которой нетипична для локализации, называется **тератомой** (teratoma, паразитирующий плод, сложная опухоль, дермоидная киста, эмбриома и др.). Гистологически это дисэмбриональное опухолевидное и кистозное новообразование, состоящее из разного типа тканей (сальных масс, волос, костей, зубов, потовых желез и др.). Макроскопически имеет вид плотной опухоли или кисты с четкой капсулой (рис. 22). Тератомы составляют 1,5-2,5% ДОЛ и преимущественно встречаются

в молодом возрасте. Рост тератом медленный, возможно нагноение кистозной полости или озлокачествление опухоли (тератобластома). При дренировании нагноившей кисты в просвет бронха или плевральную полость развивается клиническая картина абсцесса легкого или пиопневмоторакса. Локализация тератом всегда периферическая, чаще в верхней доле левого легкого и в средостении [30].

По современным представлениям тератомы (teratoma, сложная опухоль, эмбриома, смешанная тератогенная опухоль, тридермома, монодермома, паразитирующий плод) относится к группе герминогенных опухолей, представляющих собой производные из полипотентного, то есть источника любых тканей организма, а именно, высокоспециализированного герминогенного эпителия гонад, способного подвергаться соматической и трофобластической дифференцировке и быть гистогенетическим источником разнообразных по строению опухолей (тератомы, хорионэпителиомы, полиэмбриомы и др.). Состоит тератома из тканей нескольких типов производных одного, двух или трех зародышевых листков, присутствие которых не свойственно тем органам и анатомическим областям организма, в которых развивается опухоль. Опухолевым клеткам тератомы присуща различная веретенообразная форма. Многие из них имеют разную длину и отростки в виде волоконца. Длинные отростки разделяются на несколько веточек и соединяются с такими же отростками других клеток. В участках соединения отростков образуются утолщения, называемые узлами. Короткие отростки также соединяются с отростками соседних клеток. Цитоплазма, широкая в зоне ядра, переходя

в отростки, заметно суживается. Ядра небольшие, гиперхромные, чаще палочковидные. В палочковидных ядрах структура хроматина не определяется. Процесс локальный (рис. 23, 24).

Папиллома — еще один вид ДОЛ. Растет в бронхах, торчащих из области поверхности, где она прикреплена. Папилломы не очень распространены и делятся на 3 типа.

Одна из категорий легочных папиллом — чешуйчатый тип: встречаются как у детей, так и у взрослых в результате заражения вирусом папилломы человека (тем же вирусом, который вызывает бородавки и некоторые венерические заболевания [31]) и может выглядеть как один узелок или несколько.

Причина появления папиллом железистого типа не установлена. Такого рода папилломы менее распространены, чем плоскоклеточные, развиваются они, в отличие от последних, в более крупных дыхательных путях. Наблюдаются у пациентов разного возраста, но в основном у взрослой популяции и почти всегда появляются как один узелок, расположенный в центре.

Смешанный — плоскоклеточный и железистый — тип содержит смесь ткани плоскоклеточной и железистой папилломы. Зарегистрирован в небольшом количестве случаев, имеет потенциал переродиться в злокачественную опухоль, так как плоскоклеточные клетки со временем могут меняться.

Папиллома (или фиброэпителиома) — это опухоль, состоящая из соединительнотканной стромы с множественными сосочковыми выростами, покрытая снаружи метаплазированным или кубическим эпителием. Папилломы развиваются преимущественно в крупных бронхах, растут эндобронхиально, иногда стенозируя просвет бронха целиком. Зачастую папилломы бронхов встречаются вместе с папилломами гортани и трахеи и могут подвергаться малигнизации. Внешний вид папилломы напоминает цветную капусту, петушиный гребень или ягоду малины. Макроскопически папиллома представляет собой образование на широком основании или ножке, с дольчатой поверхностью, розового или темно-красного цвета, мягкоэластической и, реже, плотнoэластической консистенции (рис. 25).

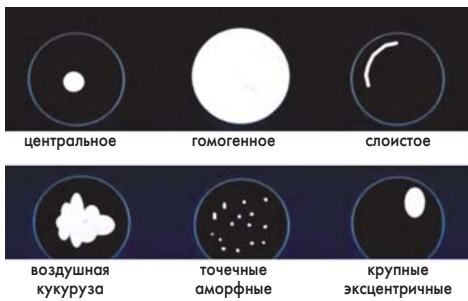


Рис. 21. Варианты обызвествлений в образованиях легких и бронхов

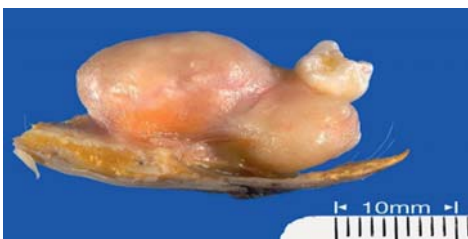


Рис. 22. Макропрепарат тератомы легкого

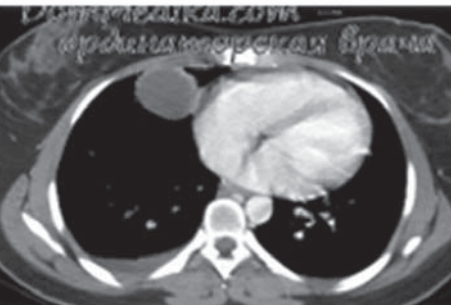
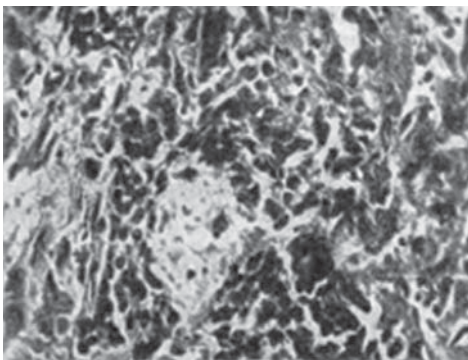


Рис. 23. Тератома средостения в гистологическом и КТ ОГК изображении



Рис. 24. Тератома: макропрепарат

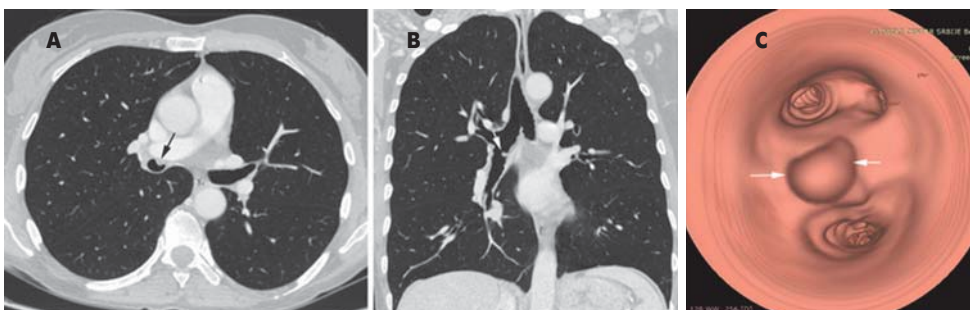


Рис. 25. Бронхиальная папиллома

Осевое (А), коронарное изображение МРР (В) показывает гладкую полипоидную массу мягких тканей, возникающую из передней стенки правого нижнедолевого бронха (стрелка). Виртуальная бронхоскопия (С) показывает внутрибронхиальное формирование массы с гладкой поверхностью (стрелки).



Э.М. Ходош

В. С. Крутько



О.К. Яковенко

Гистологически структура ткани бронха изменена за счет опухолевых характеристик. Отмечается утолщение слоя эпителия на слое разросшейся соединительной ткани. Опухоль состоит из ворсин, в которых фиброваскулярные стержни покрыты гиперплазированным многослойным плоским эпителием. Выстилка опухолевых ворсин содержит вакуолизированные клетки, секретирующие слизь, а также очажки из клеток промежуточного типа, похожие на элементы переходного клеточного эпителия. Обнаруживаются признаки дисплазии. Процесс местный (рис. 26).

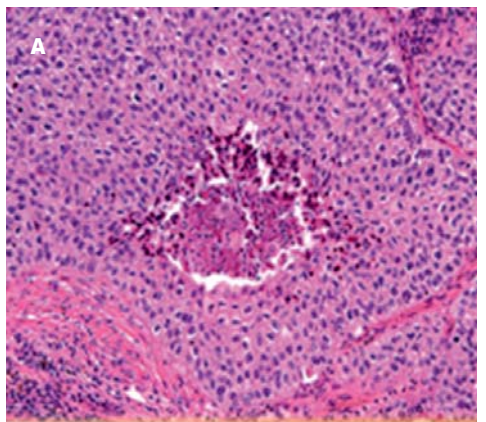


Рис. 26. Папиллома бронха гистологически (А) и бронхоскопически (Б)

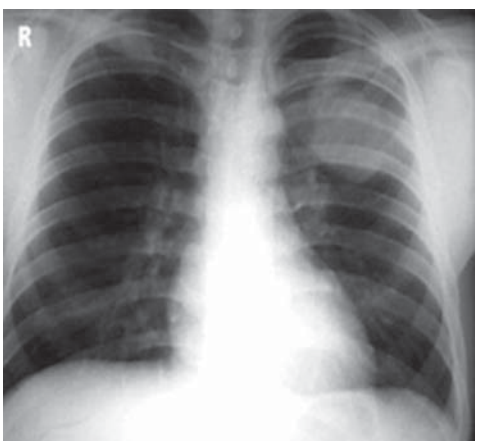


Рис. 27. Гистологически подтвержденная липома, расположенная в верхней доле левого легкого в виде округлого субплеврального образования с четкими контурами и больших размеров



Рис. 28. Гистологически подтвержденная липома бронха

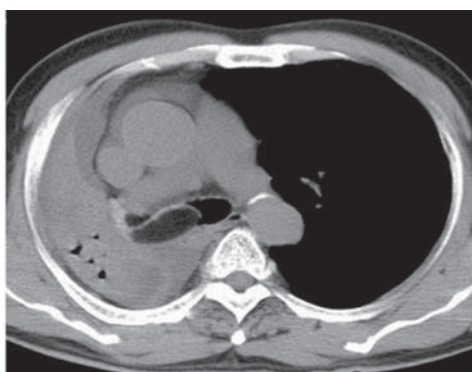


Рис. 31. Осевая КТ показала неоднородную массу в правом главном бронхе (липома)



Рис. 33. Периферическая субплевральная лимфангиома справа

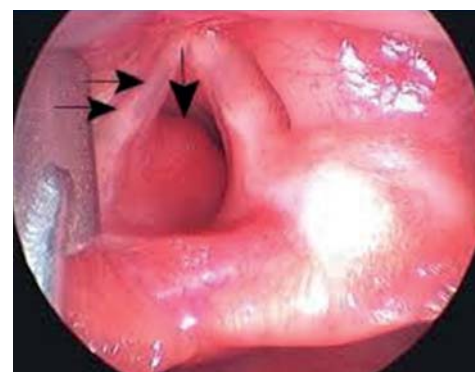


Рис. 36. Эндоскопически бронхиальная гемангиома



Рис. 29. Эндобронхиально липома главного бронха слева



Рис. 32. Эндоскопически мягкая масса с неровной поверхностью в правом главном бронхе (липома)



Рис. 30. Бронхоскопически резецированная липома

Термин «папиллярная аденома легкого» является синонимом или альтернативным названием заболевания, обозначающего легочную папиллярную аденому (ЛПА). ЛПА — редкая доброкачественная опухоль легкого. Возникает в основном в легочной ткани, а не в дыхательных путях (в отличие от некоторых других ДОЛ). Эти опухоли легких, как правило, одиночные и наблюдаются как во взрослой, так и в педиатрической популяции пациентов. Точная причина ЛПА неизвестна, и в настоящее время никаких конкретных факторов риска ее развития не выявлено. Большинство ЛПА протекает бессимптомно. По этой причине большинство из них часто диагностируют случайно, во время скрининговых исследований других заболеваний. Врач может провести хирургическое удаление опухоли, чтобы исключить рак легких. Полное удаление опухоли в подавляющем большинстве случаев приводит к излечению. Прогноз ЛПА, как правило, хороший, так как это доброкачественная опухоль и злокачественной трансформации (малигнизации) не отмечено [32].

Доброкачественные опухоли, развивающиеся из жировой ткани, в частности легкого, называются **липомами**. В легких жировые опухоли выявляются довольно редко, и они не наносят здоровью пациента особого ущерба. Липомы локализуются как в центральной части легкого, так и на его периферии (рис. 27). Липомы с локализацией внутри либо вне просвета бронха также редки. Но чаще все-таки встречаются

внутрибронхиальные липомы (по данным Nanson, Horlay, Hilliard) — таковых примерно в 4–5 раз больше, чем внебронхиальных [33].

На рентгенограммах внутрибронхиальная липома проявляется весьма характерными признаками — спадением доли легкого вследствие обтурации соответствующего бронха. Чаще всего липомы локализируются в крупных бронхах — в долевом либо сегментарном. Диагноз липомы гистологически можно подтвердить после бронхоскопии, биопсии опухоли и тканевого исследования [34, 35]. Так, на рентгенограммах липома зачастую неотличима от центрального рака легкого (рис. 28–30).

На КТ грудной клетки можно попытаться распознать липому бронха по ее характерной низкой «жировой» плотности (–60...–90 единиц Хаунсфилда в зависимости от доли жира в структуре образования) (рис. 31, 32).

К редким доброкачественным опухолевыми поражениям легких, представленным конгломератом разросшихся и анастомозирующих кровеносных сосудов мезодермального происхождения, относится **ангиома легкого**. Ангиомы легких представляют собой сборную группу сосудистых новообразований. Сюда относят ангиоэндотелиому, капиллярную и кавернозную гемангиому. Сосудистые опухоли легких (гемангиоэндотелиома, гемангиоперициома, капиллярная и кавернозная гемангиома, лимфангиома) составляют 2,5–3,5% всех доброкачественных образований данной локализации. Сосудистые опухоли легких могут образовываться периферически и центрально. Все они макроскопически округлой формы, плотной или плотноэластической консистенции и окружены соединительнотканной капсулой. Цвет опухоли варьирует от розоватого до темно-красного, а размеры — от нескольких миллиметров до ≥20 см. Локализация сосудистых опухолей в крупных бронхах вызывает кровохарканье или легочное кровотечение. В целом клиническая симптоматика варьирует от умеренных простудных симптомов, респираторного дистресса, цианоза и плеврального выпота до кровохарканья [36].

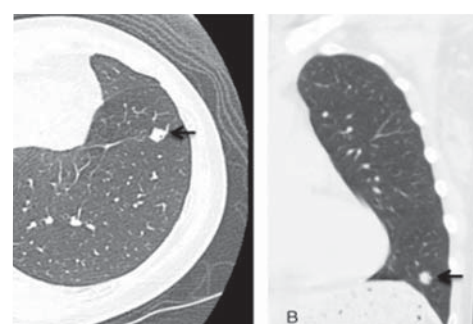


Рис. 34. КТ-изображения в саггитальной (А) и фронтальной (В) плоскостях показывают одиночный легочный узелок нижней доли левого легкого, длиной 1,0 см, с нерегулярными границами и центральным ослаблением интенсивности тени (стрелка)

Таким образом, эти опухоли не дают характерной клинической картины и рентгеновских признаков, когда выявляется округлая тень с четкими контурами (рис. 33) [37]. Поэтому окончательно диагноз устанавливается лишь после гистологического исследования.

Структура ткани гемангиомы изменена за счет наличия опухолевых изменений. Опухолевые клетки — среднего размера и имеют округлые, овальные или слегка вытянутые ядра с сетчатым хроматином, центрально расположенными незаметными ядрышками и небольшим ободком эозинофильно окрашенной цитоплазмы. Границы клеток нечеткие. Клетки образуют папиллярные структуры, которые располагаются на границе между гемангиоматозными очагами и очагами кровоизлияний. Опухолевая ткань покрыта слоем кубоидальных или плоских клеток. Прилежащая к опухоли паренхима легких сдавлена, однако капсулы опухоли не имеет. Процесс распространен.

Клинический случай

45-летняя женщина с 10-летней историей курения, работает в школе. Без каких-либо других существенных прошлых медицинских историй при плановой флюорографии ОГК выявлен узелок в левой нижней доле легкого. Во время клинического наблюдения в нашем учреждении обнаружен легочный узелок левой нижней доли размером 1 см в наибольшем

измерении с нерегулярными границами и центральным ослаблением интенсивности тени, что наводит на мысль о наличии кистозного компонента. При КТ (рис. 34) не было обнаружено уровня жидкости, что указывало бы на кавитацию или некроз. Это образование тесно связано с межлобулярной перегородкой. Никаких определенных дренирующих сосудов не выявлено. Этот легочный узелок оказался стабильным по размеру и внешнему виду в течение 9 месяцев. Не было никаких клинических или рентгенологических данных, свидетельствующих о легочной гипертензии.

Принимая во внимание нерегулярные границы этого узла на КТ и историю курения, была проведена трансторакальная биопсия легкого под контролем КТ, чтобы исключить возможность злокачественного процесса. Исследование осложнилось значительным, но быстро прошедшим кровохарканьем (рис. 35).

На основании гистоморфологических особенностей и ФБС (рис. 36), наряду с клиническими и рентгенологическими данными, был поставлен диагноз «одиночная легочная капиллярная гемангиома».

Нейрогенные опухоли легких, бронхов и грудной стенки развиваются из клеток оболочек нервов [38]. В легких наблюдаются невриномы и нейрофибромы (шваннома, нейринома и др.). Могут одновременно располагаться в обоих легких и имеют периферическую локализацию (рис. 37).



Рис. 37. Невринома верхнего средостения справа

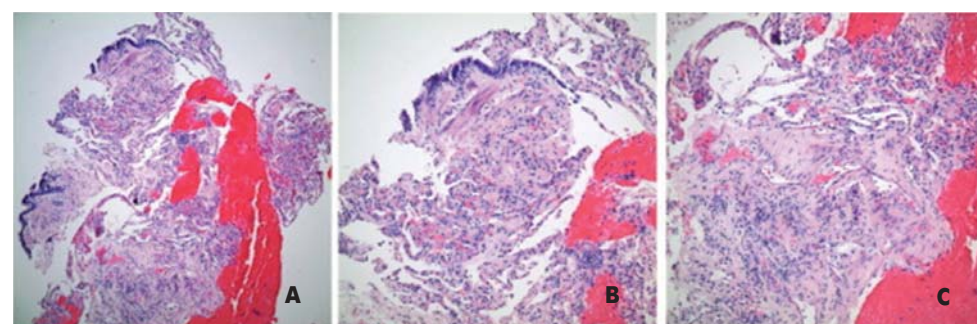


Рис. 35. Капиллярные разрастания примыкают к бронховаскулярным пучкам (А). Очевидной вовлеченности или инвазии бронхиальной (В) или сосудистой (С) стенки не выявляется

Продолжение на стр. 26.

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. 24.

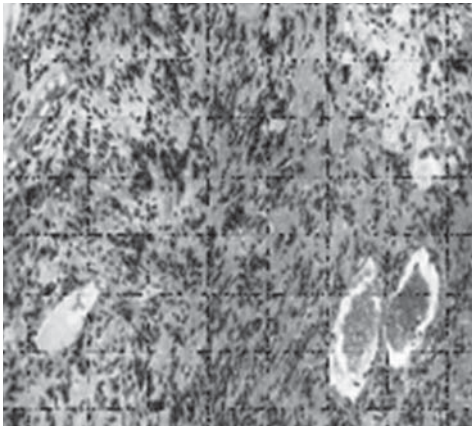


Рис. 38. Гистологически невринома легкого

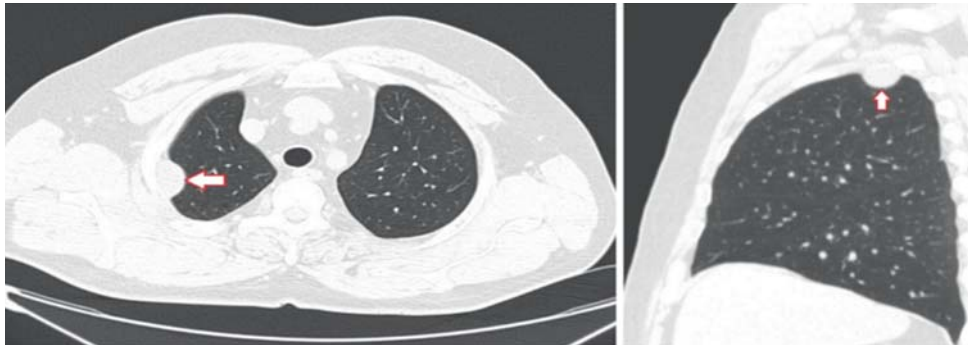


Рис. 39. КТ ОГК, легочное электронное окно. Невринома грудной стенки справа. Визуализируется объемное образование с закругленным краем, однородной плотности, исходящее из тканей грудной стенки. Гистологически диагноз невриниомы подтвержден



Рис. 40. Редкая доброкачественная опухоль бронхиального дерева: эндобронхиальная лейомиома

Растут нейрогенные (неврогенные) опухоли легких обычно медленно. Макроскопически представляют собой округлые плотные узлы с выраженной капсулой. На разрезе имеют серовато-желтый цвет. Структура ткани изменена за счет наличия опухолевых разрастаний. Опухоль состоит из фасцикулярных структур, представленных шванновским синтицием (леммоциты). Наблюдается беспорядочное расположение клеток, наличие веретенообразных клеток с палочковидными ядрами, между которыми расположены тонкие

агирофильные волокна (тельца Веро-кай) (рис. 38). Процесс распространен. Заключение: невринома легкого.

На рентгенограммах и при КТ ОГК невриниомы обычно имеют субплевральную локализацию и могут быть доброкачественными (нейрофиброма) и злокачественными (нейробластома) (рис. 39).

К редким ДОЛ, состоящим из гладкой мышечной ткани, относится лейомиома [39]. Чаше всего лейомиомы локализируются в легочной паренхиме, чрезвычайно редко – казуистические случаи – эндобронхиально (рис. 40) [40]. На рентгенограммах лейомиома легкого дает тень с четкими контурами, однородной структуры, форма и размеры которой весьма вариабельны. При КТ грудной клетки лейомиома выглядит как солидный очаг мягкотканной плотности с однородной структурой (рис. 41).

То есть по данным рентгенографии и КТ легких нельзя достоверно дифференцировать лейомиому

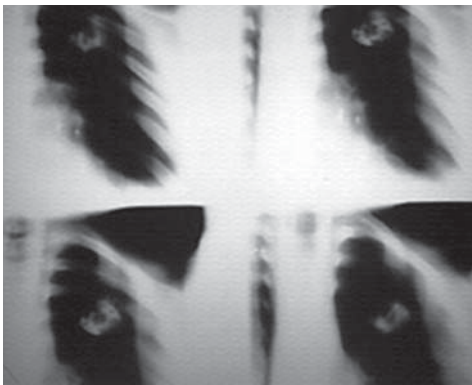


Рис. 41. Лейомиома верхней доли справа

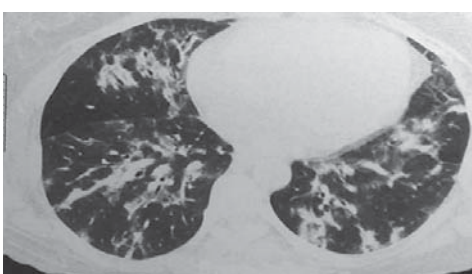


Рис. 42. В нижних долях обоих легких центрилобулярные (фиброзы) и утолщение межальвеолярных перегородок; снижение воздушного пространства в виде матовых затемнений

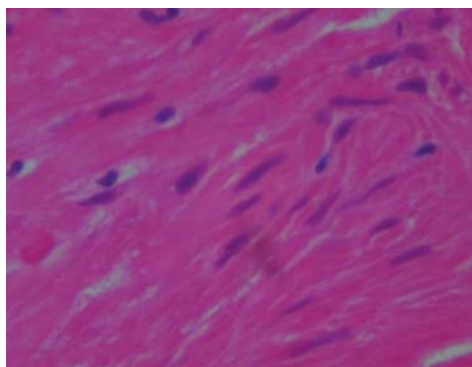


Рис. 43. Подслизистая опухоль, состоящая из клеток, расположенных в виде пучков, мономорфных клеток с веретенообразными ядрами. Общая гистопатология соответствует лейомиоме

с периферическим раком легкого, необходима биопсия и гистологическое исследование (рис. 42, 43).

К доброкачественным сосудистым образованиям легких относят и артериовенозную мальформацию (АВМ), которая характеризуется патологической связью между венами и артериями. Эта патология, обычно врожденная, широко известна из-за ее возникновения в центральной нервной системе, но она может сформироваться в любом месте организма, например между легочным стволом и аортой (открытый артериальный проток) [41].

Генетическая предрасположенность к АВМ и факты передачи ее по наследству неизвестны. Считается, что АВМ – не наследственное заболевание. В АВМ чаще всего отсутствует капиллярная сеть, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен.

Артериовенозные мальформации легких (АВМЛ) являются аномальными соединениями между артериями и венами в легких. Они вызывают серьезные осложнения, такие как инсульт, абсцесс мозга, легочное кровотечение и ухудшение оксигенации, и относятся к висцеральной форме врожденных ангиодисплазий с поражением сосудистой системы легких эмбриона. Принципиально важным является тот факт, что процесс формирования порока развития может происходить на всех этапах эмбрионального развития легкого. Морфологические критерии пороков развития легкого определяются степенью и уровнем недоразвития элементов легкого, в том числе и сосудов малого круга кровообращения, а также развивающимися на этом фоне патологическими изменениями.

АВМЛ – это персистирующие ранне-эмбриональные связи легочной артерии и вены на уровне прекапиллярного кровотока, существовавшие в рамках эмбрионального легочного сосудистого сплетения. Сочетание АВМЛ с болезнью Ослера-Рандю-Вебера лишний раз свидетельствует в пользу ее врожденного генеза. Так, С.Н. Hodson и Н.В. Burchell среди 91 больного с болезнью Ослера-Рандю-Вебера обнаружили АВМЛ у 15% пациентов, причем 6% являлись членами одной

семьи. Ряд авторов отметили множественность мальформаций в легких и печени, так называемый гепато-пульмональный синдром, а также – в мозге, поджелудочной железе, почках и других органах (рис. 44-47).

Гломусная опухоль (гломангиома, гломусная ангиома) развивается из артериовенозных анастомозов гломусного типа (уша, шеи, ногтевой фаланги, луковицы яремной вены и др.). Первое сообщение о гломусной опухоли принадлежит W. Wood, описавшему в 1812 г. своеобразные подкожные образования («бугорки»), отличающиеся выраженной болезненностью. Позднее, в 1920 г., невропатолог J. Barre и в 1924 г. морфолог P. Masson подробно изучили гистологическое строение и клиническую картину новообразования, которое впоследствии получила название «опухоль Барре-Массона». В легких она встречается крайне редко и описывается лишь в виде единичных наблюдений. Опухоль, как правило, доброкачественная и представляет собой четко отграниченный капсулой мелкий узелок или узел диаметром до нескольких сантиметров, от мягкой до плотной консистенции,



Рис. 44. АВМ верхней доли правого легкого с сосудистой дорожкой к правой легочной артерии

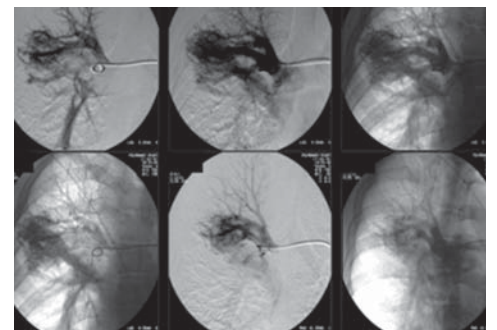


Рис. 45. АВМ верхней доли справа с сосудистой дорожкой к правой легочной артерии

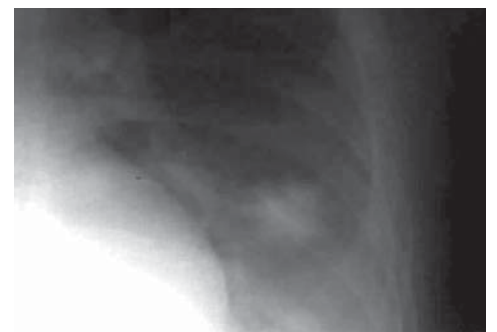


Рис. 46. АВМ нижней доли слева с сосудистой дорожкой в нижнюю полую вену

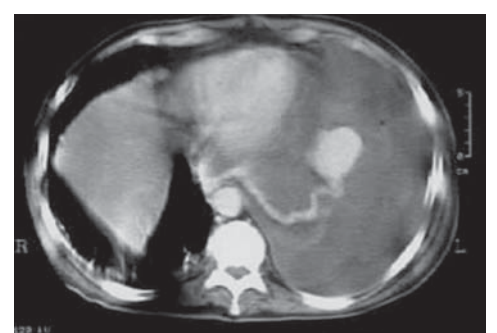


Рис. 47. КТ ОГК: АВМ нижней доли слева с сосудистой дорожкой в нижнюю полую вену

на разрезе розоватого или серовато-белого цвета. Гистологически представлена в основном узкими кровеносными сосудами и разрастающимися между ними диффузно или в виде периваскулярных муфт мономорфных клеток эпителиоидного типа, напоминающих гломусные клетки, входящие в состав кожных гемогломусов, главным образом эпителиоидного эндотелиального утолщения (канала Суке-Гойера). Наряду с сосудами в состав опухоли могут входить и пучки мышечных волокон, а также многочисленные нервные стволы.

Большая группа неопухолевых или сомнительных опухолевых поражений, представляющих для хирургов практический интерес вследствие их сходства с истинными новообразованиями легких и необходимости в ряде случаев выполнения больным оперативного лечения, представлена опухолеподобными образованиями. Гистологическая классификация ВОЗ включает в эту группу отграниченные поражения легких, возникающие при ряде воспалительных, лимфопротеративных, диссеминированных процессов, пневмоникозах, паразитарных и других заболеваниях [42].

Из всех опухолеподобных поражений наиболее сходны с ДОЛ по клиническим проявлениям, течению заболевания, применяемым методам диагностики и лечения **воспалительные псевдоопухоли** и **склерозирующая гемангиома** [43].

Воспалительные псевдоопухоли — это опухолевидные образования неизвестной этиологии, описываемые в литературе под названиями плазмноклеточная гранулема, гистиоцитоз, ксантома, ксантогранулема и др. Возникают, как правило, в очагах длительно существующего воспалительного процесса. Встречаются редко, чаще у женщин, чем у мужчин, в любом возрасте. Локализуются обычно в периферических отделах легких, реже — в прикорневой области, иногда достигают значительных размеров. Часто протекают бессимптомно, а при наличии симптомов последние, как правило, не отличаются какой-либо специфичностью. Рентгенологически выявляется четко отграниченное округлое затемнение. Значительно реже псевдоопухоль бывает расположена в бронхе. Диагноз обычно ставится при гистологическом исследовании биоптата.

Гистологическая картина воспалительных псевдоопухолей характеризуется разрастанием различных элементов соединительной ткани с диффузной или очаговой инфильтрацией плазматическими клетками и разнообразным соотношением лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов. Для гистиоцитомы и ксантомы характерно наличие значительного количества гистиоцитов, которые согласно современным представлениям возникают в костном мозгу из особых клеток — предшественников. Последние, попадая в кровь, превращаются в моноциты. Из крови они проникают в ткани, где и становятся гистиоцитами. В особых функциональных условиях эти клетки превращаются в макрофаги. Обилие сосудов, гистиоцитарных и фибробластоподобных клеток, а также гигантских клеток Тучина, находящихся в различных количественных взаимоотношениях и разном функциональном состоянии, и обуславливает микроскопическую картину гистиоцитомы и ксантомы.

Гистиоцитоз состоит преимущественно из гистиоцитов, фибробластов

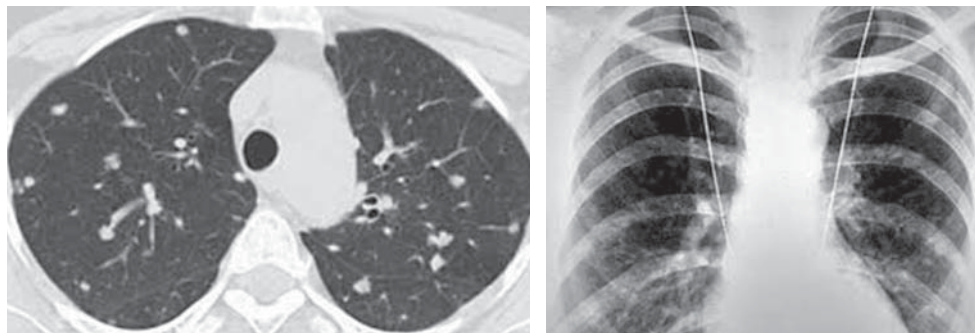


Рис. 48. КТ и прицельная рентгенограмма ОГК нижних отделов легких. Множественные полиморфные очаговые тени преимущественно в нижних долях обоих легких

и многочисленных сосудов. Встречаются гигантские клетки Тучина.

Ксантома — понятие собирательное, включающее в себя группу соединительнотканых, реже эпителиальных, образований, клетки которых содержат холестеринэстеры, нейтральные жиры, железосодержащий пигмент, что придает им желтовато-бурый цвет. Микроскопически состоят из заполненных жиром гистиоцитов, клеток воспаления и коллагеновых волокон.

Плазмноклеточная гранулема является наиболее обычной разновидностью воспалительной псевдоопухоли. Развитие ее связывают с иммунными нарушениями, расстройствами белкового обмена. Микроскопически образование представлено разрастанием фиброзной ткани с инфильтрацией типичными плазматическими клетками, часто с отложением амилоида. Могут встречаться очаги некроза, обызвествления и оксификации, наличие полостей. Плазмноклеточную гранулему следует дифференцировать от первичной легочной плазмноклеточной опухоли, отличающуюся инфильтративным ростом и склонностью к генерализации процесса.

Склерозирующая гемангиома (СГ) — редкое опухолевидное образование, встречающееся в возрасте 20–60 лет, у женщин чаще, чем у мужчин, в соотношении 2:1. Название было предложено А.А. Liebow и D.S. Hubbel (1956), которые полагали, что в основе морфогенеза СГ лежит первичная сосудистая пролиферация. Однако в настоящее время установлено, что традиционное название не соответствует сущности процесса. Единых взглядов на гистогенез СГ нет. Высказываются мнения о том, что она является гамартомой, эпителиоидной формой мезотелиомы легкого, развивается из легочного эпителия и др. [44].

Опухоль, как правило, располагается в периферических участках легкого, выступая иногда над поверхностью легкого или в междолевой щели. Может иметь «ножку», связывающую ее с поверхностью легкого. Очень редко вовлекает стенку бронхов. Чаще локализуется в правом легком. Макроскопически представляет собой плотный или очень плотный узел диаметром 2–4 см, на разрезе серовато- или розовато-белого, иногда темно-красного цвета, часто с участками кровоизлияний (рис. 48).

Гистологическая картина СГ на ранних стадиях ее развития обычно бывает представлена разрастанием недифференцированных мезенхимных клеток межальвеолярных перегородок в виде сосочковых выступов, покрытых кубическим альвеолярным эпителием. В них содержатся капилляры и сосуды синусоидного типа. Позднее развивается фиброз сосочковых структур с увеличением их в размерах, сдавливанием капилляров и атрофией покрывающего эпителия. Коллагеновые волокна могут подвергаться гиалинозу. Иногда встречается

ангиоматоз, часто сопровождающийся кровоизлияниями, рассеянные лимфоциты и плазматические клетки, кристаллы холестерина (рис. 49). Могут наблюдаться очаги некроза и обызвествления.

Хемодектомы, или нехромаффинные (т.е. гормонально неактивные) параганглиомы, — доброкачественные опухоли, развивающиеся из клеток хеморецепторов или хеморецепторных телец. В легких встречаются чрезвычайно редко — в литературе имеются лишь единичные описания наблюдений хемодектом легкого. Впервые опубликовал наблюдение внутрилегочной хемодектомы в 1958 г. А. Неппелстон. Микроскопически опухоль представляет собой железистые дольки, крупные полигональные клетки которых содержат ацидофильную протоплазму с нежными зернышками. Между дольками имеются соединительнотканые перегородки, в которых проходят многочисленные сосуды.

ДОЛ встречаются редко и могут быть диагностически сложными. Обычно они протекают бессимптомно и не представляют серьезной проблемы для здоровья и прогноза. Большинство ДОЛ требует только наблюдения. В этом случае врач, скорее всего, посоветует больному выжидательную тактику и динамическое наблюдение в течение месяцев или лет за формой и размером образования. Однако при современных методах диагностики (трансбронхиальная биопсия, трансторакальная биопсия, позитронно-эмиссионная томография, фибробронхоскопия и др.) выжидательная тактика неоправдана, так как ни один из лучевых методов диагностики не говорит об этиологии. Поэтому цель указанных методов диагностики, да и хирургического вмешательства в случае ДОЛ — не пропустить потенциально злокачественных поражений.

Литература

- Keith R.L. MD, Overview of Lung Tumors. Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Eastern Colorado VA Healthcare System, University of Colorado Last full review/revision Mar 2018 | Content last modified Mar 2018.
- By Lynne Eldridge, MD, Medically reviewed by Doru Paul, MD Multiple Lung Nodules: Causes and Diagnosis Multiple pulmonary nodules can be benign or malignant. Updated on November 10, 2019.
- Cecilia Pacheco, Hans Dabo, Gabriela Fernandes, Pedro Bastos, Adriana Magalhaes. Benign lung tumors: Presentation, diagnosis, and outcome. European Respiratory Journal 2013 42: P4522.
- Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Рак легких: наружные симптомы / В.С. Крутько, П.И. Потейко, Э.М. Ходош / Учебное пособие. — Х.: Новое слово, 2010. — 64 с.
- Abraham J., Allegra C.J. Handbook of Clinical Oncology. — Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. — 2001 p. 3. Lieberman M.W., Lebovitz R.M. Neoplasia.
- Khouri N.F., Meziani M.A., Zerhouni E.A. et al. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis and management. Chest. 1987;91:128–133.
- Тюрин И.Е. Единичные очаги в легких: возможности лучевой диагностики [Текст] / И.Е. Тюрин. — Атмосфера, 2* 2008. — С. 15–22.
- Ходош Э.М. Солитарные опухоли легких: возможности этиологической диагностики / Э.М. Ходош / Consilium Medicum, 2013, № 3. — С. 41–46.
- Leef J.L., Klein J.S. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2002; 40:123–143.
- Diederich S., Hansen J., Wormanns D. Resolving small pulmonary nodules: CT features. Eur Radiol 2005; 15: 2064–2069.

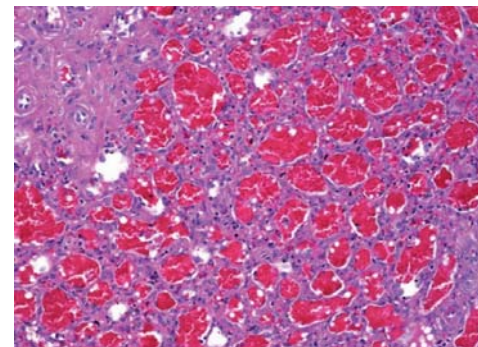


Рис. 49. Ангиматоз — это избыточное разрастание кровеносных сосудов различного калибра

- Павлов Ю.В., Рыбин В.К. Впервые выявленные очаговые образования легких малого размера (до 2 см в диаметре). Динамическое наблюдение или операция? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; (10): 57–60.
- Лынянова З.И. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулеза легких. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2006.
- Маневич В.Л., Стоногин В.Д., Богданов А.В., Макарова К.А., Ципельзон А.М. Аденомы бронхов, 2012, РМС. — С. 12 — 16.
- Pulmonary Carcinoid Tumors: A Rare Cause of Chronic Intractable Cough Tariq Sharman, Jeffrey Song American Journal of Medical Case Reports. 2019, 7(8), 173–175. DOI: 10.12691/ajmcr-7-8-6 Received May 17, 2019; Revised June 24, 2019; Accepted July 11, 2019.
- An Overview of Carcinoid Tumors of the Lung Symptoms, causes, diagnosis, and treatment By Lynne Eldridge, MD Medically reviewed by Doru Paul, MD Updated on June 24, 2019.
- Лукомский Г.И., Шелутко М.Л. и др. Бронхология [Текст] / Г.И. Лукомский, М.Л. Шелутко и др. М.: Медицина, 1973. — 360 с.
- Лукомский Г.И., Шелутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхология [Текст] / Г.И. Лукомский, М.Л. Шелутко, М.Г. Виннер, А.А. Овчинников. М.: Медицина, 1982. — 400 с.
- Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Пульмонология: наружные симптомы / В.С. Крутько, П.И. Потейко, Э.М. Ходош. — Харьков: HTMT, 2011. — 186 с.
- Marchevsky A.M., Wals A.E. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). Semin Diagn Pathol. November 2015; 32(6):438–444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472691>.
- Wirtschafter E., Wals A.E., Liu S.T., Marchevsky A.M. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia of the Lung (DIPNECH): Current Best Evidence. Lung. 2015 Oct;193(5):659–67. October 2015; 193(5):659–667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104490>.
- Rossi G., Cavazza A., Spagnolo P., Sverzellati N., Longo L., Jukna A., Montanari G., Carbonelli C., Vincenzi G., Bogina G., Franco R., Tiseo M., Cottin V., Colby T.V. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. Eur Respir J. June 2016; 47(6):1829–1841. <http://erj.ersjournals.com/content/47/6/1829>
- Chassagnon G., Faville O., Marchand-Adam S., De Muret A., Revel M.P. DIPNECH: when to suggest this diagnosis on CT. Clin Radiol. March 2015; 70(3):317–325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465294>.
- Seemal Mumtaz, MB, Maha Alkhuziem, MB, Jennifer Chow Grace Lin, MD, PhD James H. Harrell, MD Patricia A. Thistlethwaite, MD, PhD Multifocal Endobronchial Fibromas Presenting as Unilateral Emphysema doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.011>
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Гамартома // Клиническая онкопульмонология. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — С. 86. — 600 с. — (Высокие технологии в медицине). — 1500 экз. — ISBN 5-9231-0017-7.
- Галански М. Лучевая диагностика. Грудная клетка / Михель Галански, Забине Деттмер, Марк Кеберле, Ян Патрик Оферк, Кристина Ринге; пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 384 с. : ил.
- Oguma T., Takiguchi H., Niimi K., Tomomatsu H., Tomomatsu K., Hayama N., Aoki T., Urano T., Nakano N., Ogura G., Nakagawa T., Masuda R., Iwazaki M., Abe T., Asano K. Endobronchial Hamartoma as a Cause of Pneumonia (англ.) // The American Journal of Case Reports. — США: International Scientific Literature, Inc., 2014. — Vol. 15. — P. 388–392. — ISSN 1941-5923. — doi:10.12659/AJCR.890869. — PMID 25208559.
- Lee S. Y., Park H. J., Lee C. S., Lee K. R. Giant pulmonary hamartoma (англ.) // European journal of cardio-thoracic surgery. — Великобритания: Elsevier Science, 2002. — Vol. 22, no. 6. — P. 1006. — ISSN 1010-7940. — doi:10.1016/S1010-7940(02)00579-1. — PMID 12467828.
- Dimitrakakis G., Challoumas D., Rama Rao Podila S., Mainwaring A. M., Kolettis T., Kornazewska M. The challenge of pulmonary endobronchial chondromatous hamartomas (англ.) // Journal of Balkan Union of Oncology. — Греция: Zerbinis Medical Publications, 2014. — Vol. 19, no. 1. — P. 60–65. — ISSN 1107-0625. — PMID 24659644
- Потейко П.И., Шевченко О.С., Ходош Э.М. Склерозирующая гемангиома легень ТУБЕРКУЛЬОЗ, ЛЕГЕНЕВИ ХВОРОБИ, ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ № 3 (22) 2015.

Полный список литературы находится в редакции.

Муколітична терапія при хронічному обструктивному захворюванні легень: озгляд ефективності карбоцистеїну

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Унаслідок ХОЗЛ щороку помирає майже 3 млн осіб [1-4]. Економічний і соціальний тягар ХОЗЛ негативно позначається на здоров'ї популяції, а показники захворюваності, поширеності та смертності різняться не тільки між країнами, але й в різних групах населення в межах однієї країни. Це пояснюється різними методами обстеження, діагностичними критеріями та аналітичними підходами, які застосовують в епідеміологічних дослідженнях.

Програма «Тягар обструктивного захворювання легень» (BOLD) використовує стандартизовану методологію, що включає опитувальники та до- і постбронходилататорну спірометрію для оцінки поширеності й факторів ризику ХОЗЛ у світовій популяційній когорті пацієнтів у віці ≥ 40 років. У 29 країнах дослідження вже завершені, у 9 – ще тривають [5]. Результати BOLD показали, що загальна поширеність ХОЗЛ ≥ 2 ступеня становить 10,1%: 11,8% у чоловіків та 8,5% у жінок. Крім того, було виявлено, що поширеність ХОЗЛ в осіб, які ніколи в житті не палили, є доволі високою та варіює в межах 3-11% [6].

В Європейському союзі прямі витрати на респіраторні захворювання складають приблизно 6% від загального річного бюджету, виділеного на охорону здоров'я, при цьому на ХОЗЛ припадає 56% (38,6 млрд євро) [7]. У США прямі витрати на ХОЗЛ оцінюються в 32 млрд, а непрямі – у 20,4 млрд доларів [8].

За прогнозами через постійний вплив факторів ризику та старіння світової популяції поширеність і тягар ХОЗЛ зростатимуть протягом найближчих десятиліть: зі збільшенням тривалості життя в усю більшої кількості людей проявлятимуться довгострокові наслідки впливу факторів ризику ХОЗЛ. Саме тому підбір оптимального підходу до ведення пацієнтів із ХОЗЛ, який би базувався на даних доказової медицини та був максимально індивідуальним під потреби кожного пацієнта, залишається актуальним для кожного практикуючого лікаря.

Остання редакція основоположного міжнародного документу «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ» GOLD-2020, окрім добре відомих препаратів, що їх було використано в обов'язковому порядку для базисної терапії ХОЗЛ (бронхолітики, інгаляційні глюкокортикоїди та антибіотики), обґрунтовує призначення згаданих категорії пацієнтів муколітиків, зокрема карбоцистеїну, який достовірно знижує частоту загострень та покращує якість життя хворих на ХОЗЛ [9].

Клінічний досвід використання карбоцистеїну при ХОЗЛ

Карбоцистеїн – це мукоактивний препарат із антиоксидантними та протизапальними властивостями. Уперше карбоцистеїн був синтезований в 1930-х роках, а починаючи з 1960-х років почав широко використовуватися в якості мукорегулятора при респіраторних захворюваннях [10].

Доклінічні та клінічні дослідження фармакологічних властивостей карбоцистеїну продемонстрували, що він має здатність збільшувати синтез сіаломуцинів, важливих структурних складових слизу. Фактично, карбоцистеїн відновлює баланс між сіаломуцинами та фукомуцинами, можливо, шляхом внутрішньоклітинної стимуляції активності сіалілтрансферази, що забезпечує відновлення в'язкоеластичних властивостей слизу. На відміну від N-ацетилцистеїну карбоцистеїн безпосередньо не впливає на структуру слизу [11].

Механізм протизапальної активності карбоцистеїну пов'язаний зі зменшенням інфільтрації просвіту дихальних шляхів нейтрофілами, зниженням рівнів інтерлейкіну (ІЛ) -8, ІЛ-6, цитокінів та 8-ізопростану, що визначаються у видихуваному повітрі при ХОЗЛ. Антиоксидантні властивості карбоцистеїну зумовлені його здатністю підвищувати проникність клітин респіраторного тракту для хлору та глутатіону, що й чинить проєктивний вплив в умовах оксидативного стресу [11].

Протизапальний та антиоксидантний вплив карбоцистеїну забезпечує збереження активності альфа-1-антитрипсину, що знижується під впливом оксидативного стресу та відіграє важливу роль у розвитку ХОЗЛ [12].

Доведено, що частота загострень ХОЗЛ достовірно впливає на швидкість прогресування захворювання та якість життя, асоційовану зі здоров'ям [10]. Таким чином, цей показник є найбільш підходящою та зручною в оцінці кінцевою точкою в клінічних випробуваннях.

Вплив карбоцистеїну та плацебо на частоту загострень ХОЗЛ (первинна кінцева точка) оцінювався в систематизованих сліпих і рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД).

У 6-місячному дослідженні Allegra та співавт. взяли участь 662 пацієнти, чий спірометричний показник перед початком дослідження відповідав легкому або помірному ХОЗЛ. Пацієнти, які отримували інгаляційні кортикостероїди (ІКС), не виключалися з дослідження, частка пацієнтів у кожній з груп, які отримували ІКС в якості стандартного лікування, вказана не була. Вихідний показник об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) в групі плацебо був значно нижчим за такий у групі лікування. У пацієнтів, які отримували карбоцистеїн, достовірно рідше виникали епізоди загострень, ніж у групі плацебо (χ^2 13,98; $p=0,001$). У більшості учасників загострень не було протягом усього періоду дослідження (54,0% у групі плацебо проти 70,4% у групі тривалого прийому карбоцистеїну). Середній час до першого загострення був значно довшим у досліджуваній групі (96 проти 130 днів відповідно). Зафіксовано статистично значуще зменшення середньої тривалості гострих респіраторних епізодів на 1 пацієнта ($3,8 \pm 7,4$ проти $6,7 \pm 9,7$ дня відповідно) з еквівалентним зменшенням днів прийому антибіотиків.

В японському дослідженні Yasuda та співавт. порівнювали ефективність і безпеку карбоцистеїну в добовій дозі 1,5 г із плацебо в 156 пацієнтів із ХОЗЛ протягом 12 місяців. Слід зазначити, що жоден пацієнт під час дослідження не отримував ІКС та пероральні кортикостероїди (КС). У групі карбоцистеїну зазначалося статистично значуще зменшення кількості простудних захворювань, якщо порівняти з групою плацебо (встановлено за валідованою 10-бальною системою оцінки симптомів) ($1,69 \pm 0,18$ проти $3,14 \pm 0,35$ відповідно; відносний ризик (ВР) 0,40; 95% ДІ 0,20-0,80). Частота загострень також була достовірно нижчою в групі лікування (ВР 0,30; 95% ДІ 0,20-0,70). Медіана загострень на 1 пацієнта на рік становила $0,54 \pm 0,11$ у групі лікування проти $1,38 \pm 0,20$ у групі плацебо [10].

Для участі в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з вивчення ефективності та безпеки карбоцистеїну

PEACE (його результати були опубліковані у 2008 р.) було залучено 709 пацієнтів із 22 центрів Китаю. Критеріями включення стало діагностоване ХОЗЛ зі співвідношенням ОФВ₁ до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) $< 0,7$ та показником ОФВ₁ 25-79% від належного. Ступінь тяжкості ХОЗЛ визначався відповідно до критеріїв GOLD. Вік пацієнтів мав входити в діапазон від 40 до 80 років, в анамнезі мало бути принаймні 2 загострень ХОЗЛ за попередні 2 роки, проте протягом останніх 4 тиж клінічний стан учасників мав залишатися стабільним [12].

Критеріями виключення стали діагностована астма в анамнезі, респіраторні розлади, не пов'язані з ХОЗЛ, резекція або трансплантація легень або інші стани, які можуть заважати проведенню дослідження, потреба в тривалій кисневій терапії (≥ 12 год на добу) або легеневої реабілітації, підтверджена або підозрювана гіперчутливість до досліджуваного препарату або його складових, прийом пероральних КС тощо [12].

Учасники дослідження були випадковим чином поділені майже порівну на 2 групи для прийому щоденно протягом року 1500 мг карбоцистеїну ($n=354$) або плацебо ($n=355$). Після рандомізації пацієнтів опитували кожні 3 міс до кінця дослідження з метою підтвердження основних показників життєдіяльності, фіксації будь-яких позапланових візитів до лікаря, оцінки комплаєнсу шляхом збору та підрахунку кількості таблеток, що залишились, фіксації побічних реакцій та видачі таблеток на наступні 3 міс дослідження [12].

Первинною кінцевою точкою була частота загострень протягом року, аналіз включив усіх рандомізованих пацієнтів. Вторинні кінцеві точки включали скоригований коваріацією коефіцієнт загострень, рівень якості життя, функцію легень та рівень сатурації крові киснем.

Групи були порівнюваними за демографічними характеристиками, зокрема за анамнезом куріння, тривалістю та тяжкістю ХОЗЛ, вихідною функцією легень, рівнем якості життя та базисною терапією [12].

У результаті кількість загострень на пацієнта за рік достовірно зменшилась у групі карбоцистеїну проти групи плацебо (1,01 [стандартне відхилення] (СВ=0,06) проти 1,35 (СВ=0,06) відповідно), коефіцієнт ризику (КР) 0,07; 95% ДІ 0,62-0,92; $p=0,004$). Щодо профілю безпеки, то протягом досліджуваного періоду було повідомлено про 113 побічних явищ (57 у групі карбоцистеїну та 56 у групі плацебо). Найбільш поширеними небажаними явищами (≥ 5 випадків) у групі карбоцистеїну і у групі плацебо були порушення з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи (14 та 9 проти 5 і 5 випадків відповідно). Отже, результати дослідження підтвердили, що довготривале використання карбоцистеїну є ефективним

і безпечним для зменшення частоти загострень у пацієнтів із ХОЗЛ [12].

Подібні результати були отримані в обсерваційному дослідженні CAPRI, проведеному в Неаполі (Італія). У дослідження було включено 85 амбулаторних пацієнтів (середній вік $67,8 \pm 8,6$ року), які знаходилися на обліку в клініці респіраторних хвороб Університету імені Федеріко II. Кожному пацієнту була проведена спірометрія, яка виявила незворотну бронхообструкцію, встановлену відповідно до критеріїв Європейської респіраторної спілки (ERS) і Американської торакальної спілноти (ATS), необхідних для підтвердження діагнозу ХОЗЛ (індекс Тіфно $<70\%$ після інгаляції β_2 -агоніста короткої дії сальбутамолу) [13].

Критеріями включення були стаж ХОЗЛ ≥ 2 роки та принаймні 1 епізод загострення за попередній рік. Жоден із пацієнтів до дослідження не отримував карбостеїну або інший муколітичний засіб протягом тривалого періоду (не довше 7 днів і не частіше 4 разів за попередній рік) [13].

Усі пацієнти щоденно в доповнення до базисної терапії отримували 2,7 г карбостеїну протягом року. Після рандомізації пацієнтів опитували кожні 3 міс до кінця дослідження для підтвердження основних показників життєдіяльності, фіксації будь-яких побічних реакцій та оцінки комплаєнсу.

У результаті після завершення дослідження (T_{12}) було виявлено достовірне зменшення частоти загострень, якщо порівняти з попереднім роком (T_0) (1 проти 2 відповідно; $p < 0,001$). Крім того, прийом карбостеїну статистично значуще поліпшував якість життя пацієнтів ($p < 0,001$). Не було виявлено кореляції між частотою загострень і курінням, пасивним курінням у дитячому віці, уживанням інгаляційних стероїдів, рівнем освіти та стадією GOLD. Дослідники зауважили: щоденний тривалий прийом карбостеїну, у доповнення до бронходилататорів, є доцільним для зменшення частоти загострень при ХОЗЛ [13].

Esad Alibasic та співавт. оцінювали вплив терапії карбостеїном на зменшення частоти епізодів продуктивного кашлю, запобігання прогресуванню захворювання та покращення якості життя, а також переносимість лікування пацієнтами та їх комплаєнс в обсерваційному неінтервенційному багатоцентровому когортному дослідженні, в якому взяли участь 501 пацієнт із ХОЗЛ [14].

Критеріями включення в дослідження були хворі на ХОЗЛ I стадії (ОФВ₁/ФЖЄЛ $<70\%$; ОФВ₁ $>80\%$), хворі на ХОЗЛ II стадії (ОФВ₁/ФЖЄЛ $<70\%$; $50\% \leq$ ОФВ₁ $<80\%$) та пацієнти з продуктивним кашлем, який триває довше 3 міс на рік. Критеріями виключення — підвищена чутливість до карбостеїну або виразкова хвороба в активній формі [13].

Пацієнти отримували карбостеїн у дозі 375 мг протягом 15 днів, під час яких оцінювався клінічний стан учасників. Обстеження проводили тричі: перед початком дослідження та двічі протягом періоду лікування. Оцінювали загальний клінічний стан пацієнтів, а також проводили спірометрію під час усіх трьох візитів. Якість життя оцінювали на 1-му і 3-му візиті за допомогою опитувальника Лестера. Переносимість і прихильність пацієнтів до лікування оцінювали протягом усього дослідження [14].

У результаті було виявлено достовірне зростання ОФВ₁ під час 2-го та 3-го візиту ($p = 0,002$). Оцінка загальних симптомів виявила статистично значуще зменшення кашлю на 74,9%, продукції мокротиння на 48,5%, задишки на 29% та втоми на 50%. Після прийому карбостеїну медіана загальної якості

життя становила 3,79 (3,63–3,89), що було статистично не значущим [14].

Оскільки в кожному зі згаданих досліджень використовувалися різні методи обстеження, первинні та вторинні кінцеві точки й статистичні методи, для визначення доцільності застосування карбостеїну в пацієнтів із ХОЗЛ у 2017 р. Zheng та співавт. зробили систематичний огляд і мета-аналіз, результати якого враховувалися в рекомендаціях GOLD-2020 [15].

Був здійснений пошук РКД в електронних бібліографічних базах даних MedLine, Embase, Cochrane Library та Web of Science. Додатково автори опрацювали базу даних OpenSIGLE та реєстри клінічних випробувань (ClinicalTrials.gov та Міжнародний реєстр клінічних досліджень). РКД використовувалися для оцінки ефективності лікування. В аналіз були включені хворі на ХОЗЛ старше 18 років. Дослідження, чий протокол був написаний не англійською мовою, виключалися з аналізу [15].

Висновки були зроблені на основі результатів 4 досліджень, в яких взяли участь 1357 пацієнтів. Було зафіксовано достовірне зниження загальної кількості загострень при тривалому прийомі карбостеїну (500 мг/добу) проти плацебо ($-0,43$; 95% ДІ $-0,57, -0,29$; $p = 0,01$). Крім того, виявилось, що карбостеїн, якщо порівняти з плацебо, здатен покращити якість життя ($-6,29$; 95% ДІ $-9,30, -3,27$) та зменшити кількість пацієнтів принаймні з одним загостренням ($0,86$; 95% ДІ $0,78-0,95$). Статистично значущої різниці в показниках ОФВ₁, частоті виникнення побічних ефектів та рівні госпіталізації виявлено не було.

Отже, з погляду доказової медицини, карбостеїн в якості доповнення до базисної терапії ХОЗЛ сприяє зменшенню клінічних проявів та частоти загострень ХОЗЛ, що, своєю чергою, позитивно впливає на прихильність, а отже, і на ефективність базисної терапії та дає можливість зупинити прогресування



захворювання і зберегти функцію легень. Цей показ підтверджений як результатами клінічних досліджень, так і тривалим досвідом застосування препарату в умовах реальної клінічної практики, що знайшло своє відображення в основоположному міжнародному документі з ведення пацієнтів із ХОЗЛ – GOLD-2020.

Література

- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. Lancet. 2012;380(9859):2095–2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245604/
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A. [added]; Memish, Ziad A. [added]. Lancet. 2012;380(9859):2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350784/
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664601/
- GBD2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 385(9963):117–171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340604/
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011;139(4):752–763. doi:10.1378/chest.10-1253. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168866/
- Al Ghobain M., Alhamad E.H., Alorainy H.S., Al Kassimi F., Lababidi H., Al-Hajjaj M.S. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(10):1252–1257. doi:10.5588/ijtld.14.0939 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459542/
- European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition. 2017. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease-pdf
- Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:235–245. Published 2013 Jun 17. doi:10.2147/CEOR.S34321 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694800/
- 2020 GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf
- Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(4):659–669. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650606/
- Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev. 2010 Jun;19(116):127–33. doi: 10.1183/09059180.00003510. PMID: 20956181. https://err.ersjournals.com/content/errev/19/116/127.full.pdf
- Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2008;371(9629):2013–2018. doi:10.1016/S0140-6736(08)60869-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555912/
- Esposito A., Valentino M.R., Bruzzese D. et al. Effect of CARbocysteine in Prevention of exaceRbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): An observational study. Pulm Pharmacol Ther. 2016;37:85–88. doi:10.1016/j.pupt.2016.03.003. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455391630013X?via%3Dihub
- Alibasic E., Skopljak A., Cengic A. et al. Efficacy of carbocysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and impact on the quality of life. Med Glas (Zenica). 2017;14(2):182–188. doi:10.17392/906-17. https://ljkdz.ba/sites/default/files/Glasnik/MG27/16%20Alibasic%20906%20A.pdf
- Zeng Z., Yang D., Huang X. and Xiao Z. (2017). Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 12, 2277–2283. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546781/#:~:text=No%20prior%20meta%20analyses%20have,improve%20the%20quality%20of%20life

Підготувала Ганна Кирпач

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

Біластин — сучасний антигістамінний препарат для лікування алергічного риніту та хронічної спонтанної кропив'янки

Антигістамінні препарати (АГП) I покоління, досвід використання яких перевищує 75 років, належать до безрецептурних препаратів, і їх з легкістю можна придбати без призначення лікаря [1]. Однак їх використання, зокрема дифенгідраміну та гідроксизину, пов'язують із виникненням багатьох серйозних побічних ефектів. Зважаючи на більш оптимальний профіль користь/ризик АГП II покоління, Європейська глобальна мережа з алергії та бронхіальної астми GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) рекомендує відмовитися від безрецептурного продажу АГП I покоління. У цій статті представлені дані щодо безпеки та ефективності біластину — сучасного АГП II покоління, а також дана оцінка його ролі в лікуванні назальних і неназальних симптомів алергічного риніту (АР) і симптомів, пов'язаних із хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) — свербіж та уртикарних висипань.

Антигістамінні препарати I покоління

- АГП I покоління, такі як дифенгідрамін та гідроксизин, викликають серйозні побічні ефекти, спричинені неселективною седативною та антихолінергічною активністю препаратів [2].
- Згадані побічні реакції пов'язані зі скороченням фази швидкого сну, зумовлюють симптоми, схожі на похмілля, що погіршує процеси навчання, запам'ятовування та знижує ефективність праці [3].
- З огляду на зазначені ризики й доступність нових АГП II покоління з більш сприятливим профілем користь/ризик, GA²LEN рекомендує перевести АГП I покоління в категорію рецептурних ліків [4].
- Крім того, погоджувальний документ ARIA 2019 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Алергічний риніт і його вплив на астму) не рекомендує використовувати АГП I покоління для лікування АР [2].
- Загалом, ураховуючи наявність нових, ефективніших і безпечніших, неседативних АГП, покази для використання АГП I покоління є доволі обмеженими.

Антигістамінні препарати II покоління

- АГП II покоління доступні як у вільному продажі, так і за рецептом.
- АГП II покоління вибірково діють на H₁-рецептори гістаміну, майже не проникають у центральну нервову систему (ЦНС) і не взаємодіють з адренергічними, мускариновими та дофамінергічними рецепторами [1].
- Утім, хоч АГП II покоління й мають кращий профіль безпеки, більшість із них метаболізується за допомогою цитохрому P450, що збільшує ризик взаємодій з іншими лікарськими засобами, а цетиризин до того ж викликає седацію [5].
- Таким чином, більш доцільно застосовувати в клінічній практиці неседативні АГП II покоління, які не взаємодіють із цитохромом P450, що знайшло своє відображення в настанові ARIA [2].

Біластин: новітній антигістамінний засіб II покоління

Біластин — сучасний АГП препарат II покоління, його експозиція охоплює понад 71 млн пацієнтів у 104 країнах світу.

У грудні 2016 р. біластин став доступним у Канаді за такими показаннями [6]:

- полегшення назальних і неназальних симптомів сезонного АР (САР) у пацієнтів віком ≥12 років;
- полегшення симптомів, пов'язаних із ХСК (наприклад, свербіж та уртикарні висипання), у пацієнтів віком >18 років.

Нещодавно в Європі було схвалено застосування біластину для лікування сезонного та постійного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки в дітей віком від 6 до 11 років (з масою тіла >20 кг) [7]. Обґрунтуванням такого показання стали результати III фази базового дослідження Novak та співавт., які не виявили статистично значущих відмінностей у частоті та серйозності несприятливих явищ між біластином та плацебо [8].

В Японії біластин також показаний для лікування свербіж. Даний показ базується на результатах 52-тижневого відкритого дослідження, яке виявило достовірне зменшення інтенсивності свербіж починаючи з 2-го тиж і до завершення дослідження [9].

У Канаді біластин призначається в дозі 20 мг 1 раз на день. Для максимального всмоктування його слід приймати за годину до або через 2 год після їжі [6].

Оскільки біластин не метаболізується в печінці, коригування дози в пацієнтів із порушеннями її функції не потрібно [6]. Так само не потребують коригування дози пацієнти з нирковою недостатністю, при її кінцевій стадії біластин не вивчався.

Біластин починає діяти вже через годину після прийому, терапевтичний ефект зберігається протягом 26 год [6]. Препарат не взаємодіє з цитохромом P450, а отже, із іншими препаратами, що метаболізуються через P450 [10].

Безпека біластину

Побічні реакції, зокрема сонливість, які виникали при використанні біластину в рекомендованій дозі 20 мг на день, були порівняними з такими при застосуванні плацебо [6].

Біластин не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, а отже, у дозі 20 мг він [11]:

- не впливає на функціональну працездатність [6];
- не впливає на здатність керувати транспортними засобами [6];
- не посилює дію алкоголю або лоразепаму [6];
- не викликає сонливості та не погіршує виконання завдань, пов'язаних із польотом в умовах низького атмосферного тиску [12].

У клінічних випробуваннях біластин у дозі до 40 мг 1 раз на день (подвійна рекомендована доза) не впливав на психомоторні показники та ефективність водіння добровольців під час стандартного іспиту на водіння автомобіля [15].

Дані про серцево-судинну безпеку в пацієнтах із подовженим інтервалом QT

Потенціал подовження інтервалу QT вважається ідентифікованим ризиком, притаманним усьому класу АГП, тому біластин, на рівні з іншими АГП II покоління, протипоказаний пацієнтам із подовженням QT та/або torsades de pointes в анамнезі, у тому числі вроджені синдроми подовженого QT [6].

На відміну від АГП I покоління, які були запроваджені за десятиліття до того, як регуляторні органи почали

вимагати проведення випробувань із клінічної фармакології та рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із вивчення ефективності й безпеки лікарських засобів, більшість АГП II покоління були ретельно оцінені у фармакологічних та клінічних дослідженнях III фази [5].

Кардіальна безпека біластину вивчалася в належно проведеному клінічному дослідженні з оцінки впливу на QT. Не було виявлено жодних клінічно значущих впливів на коригований інтервал QT (QTc) при використанні біластину як у терапевтичних, так і в більших за такі дозах [17].

Слід уникати прийому будь-яких АГП усім пацієнтам із підтвердженим подовженням інтервалу QT і застосовувати з обережністю хворим із порушеннями ритму серця.

Застосування біластину в лікуванні АР

АР виникає внаслідок впливу аероалергенів і характеризується закладеністю носа, ринореєю, чханням і свербіжем носа. Поширеність АР серед населення Канади дорівнює 20% [18].

Є два реєстраційні дослідження III фази, які підтверджують доцільність використання біластину для лікування САР.

Купа та співавт. провели порівняльне подвійне сліпе РКД за участю хворих на САР для визначення ефективності та безпеки біластину 20 мг, цетиризину 10 мг і плацебо. Середній бал за шкалою загальної оцінки симптомів був меншим та порівняним у групах біластину та цетиризину і достовірно вищим у групі плацебо. Біластин продемонстрував достовірно нижчу частоту випадків сонливості та втоми порівняно з цетиризином (рис. 1).

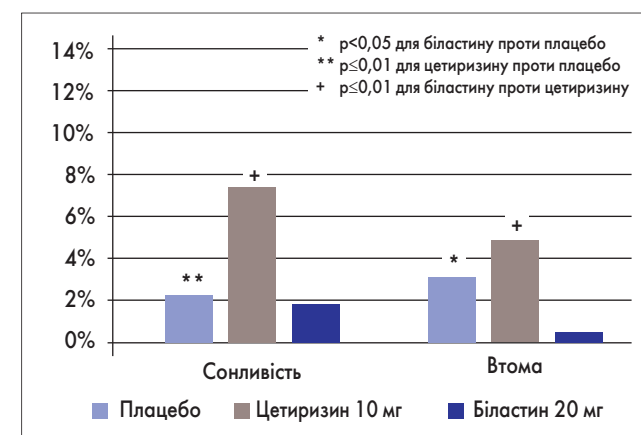


Рис. 1. Базове дослідження III фази ефективності біластину в лікуванні САР: частота виникнення сонливості та втоми

Частота сонливості становила 1,8% у групі біластину проти 7,5% у групі цетиризину, тоді як скарги на втому виникали з частотою 0,4% у пацієнтів, що отримували біластин, проти 4,8% у групі цетиризину.

Bachert та співавт. оцінювали ефективність і безпеку біластину 20 мг, дезлоратадину 5 мг і плацебо в пацієнтів із САР у подвійному сліпому РКД. У результаті не було виявлено значущої різниці в зміні оцінки за загальною шкалою симптомів між групами біластину та дезлоратадину. Симптоматика в обох досліджуваних групах була достовірно кращою за таку в групі плацебо [20].

Біластин виявився однаково ефективним у зменшенні як назальних, так і неназальних симптомів [20]. Профілі безпеки біластину та дезлоратадину були порівняними з такими в плацебо: частота сонливості становила 3,9% у групі біластину, 3,7% — дезлоратадину, 2,4% — плацебо [20].

Реєстраційне дослідження III фази, проведене серед японської популяції пацієнтів, також показало, що біластин ефективний у лікуванні цілорічного АР [21].

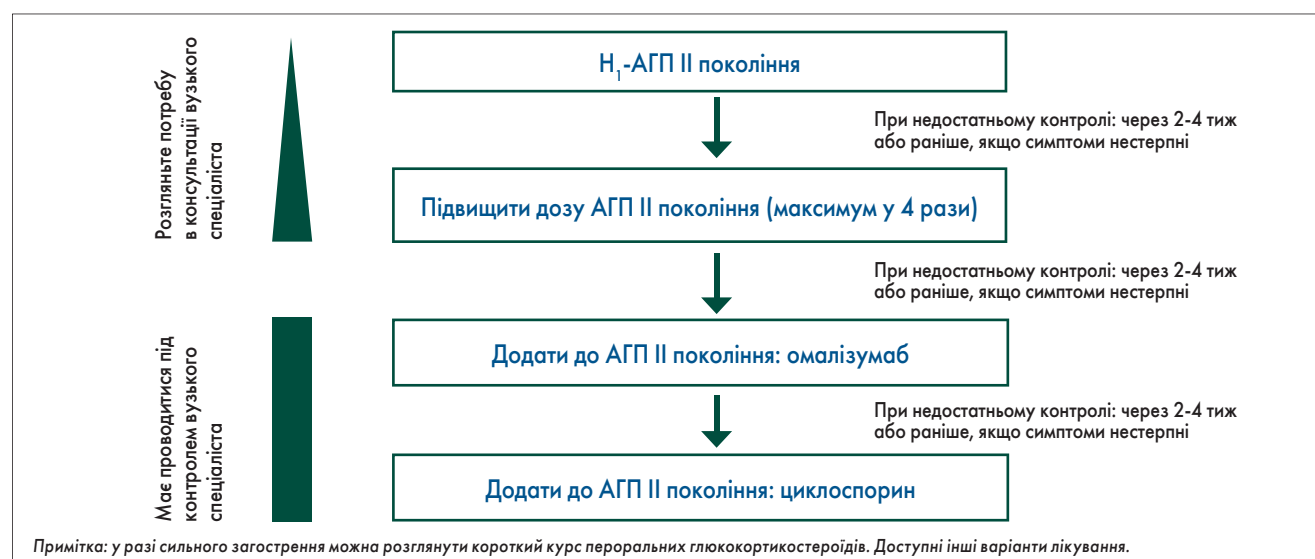


Рис. 2. Настанова EAACI/GA²LEN/EDF/WAO з лікування кропив'янки з переглядом та оновленнями 2016 р. Алгоритм лікування хронічної кропив'янки

Оскільки біластин не метаболізується в печінці і не викликає сонливості, він повністю підпадає під рекомендації ARIA щодо використання АГП II покоління, які не спричинюють седатії та не взаємодіють із цитохромом P450 [2].

Застосування біластину в лікуванні ХСК

Хронічна спонтанна кропив'янка розвивається внаслідок активації тучних клітин, що супроводжується вивільненням гістаміну та прозапальних медіаторів; у більшості випадків ХСК не супроводжується алергією [3].

ХСК виникає періодично протягом принаймні шести тижнів, супроводжується свербіжем, глибоким набряком, так званим ангіоневротичним, або й тим та іншим [22]. Частота ХСК у загальній популяції становить 0,5-1%, спостерігається переважно в жінок; піковий вік початку захворювання становить 20-40 років, у 10-50% пацієнтів захворювання триває довше 5 років [3].

Настанова EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2016 з лікування ХСК представлена на рисунку 2.

Доцільність використання біластину в пацієнтів із ХСК підтверджується результатами подвійного сліпого паралельного рандомізованого контрольованого клінічного дослідження за участю 516 пацієнтів із ХСК, в якому

порівнювалося лікування між плацебо та активним препаратом [23].

Учасників дослідження випадковим чином розподілили на 3 групи: для прийому біластину 20 мг, левоцетиризину 5 мг (аналогічно цетиризину) та плацебо [23].

Біластин достовірно покращив прояви захворювання за шкалою загальної оцінки симптомів, зокрема тяжкість свербіжу та кількість і розмір уртикарій протягом 28 днів, без статистично значущої різниці між біластином та левоцетиризином. Частота побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, була зіставною в групах лікування, обидва препарати переносилися добре, якщо порівняти з плацебо [23].

Ефективність і безпека високих доз біластину при лікуванні кропивниці були продемонстровані у 12-тижневому рандомізованому подвійному сліпому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні за участю 20 дорослих пацієнтів із холодовою кропив'янкою [24].

Учасники дослідження отримували: 20 мг, 40 мг, 80 мг біластину або плацебо протягом 7 днів з 14-денними періодами вимивання між періодами лікуваннями [24]. Первинною кінцевою точкою (ПКТ) була зміна порогу критичної температури для індукції холодової кропив'янки [24]. Основними вторинними кінцевими точками були

зміна інтенсивності свербіжу і безпека та переносимість біластину [24]. Медіана ПКТ була достовірно нижчою в усіх пацієнтів, які отримували біластин у будь-якій дозі в порівнянні з пацієнтами групи плацебо [24].

Біластин у дозі 80 мг виявився достовірно ефективнішим за біластин у нижчих дозах [24]. Рівні прозапальних медіаторів, інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-8 значно знизилися після застосування біластину в дозі 80 мг, що свідчить про його протизапальну дію в разі застосування дози, учетверо вищу за терапевтичну [24].

Інтенсивність свербіжу також була значно нижчою при використанні навіть мінімальних доз біластину, а 13 із 20 пацієнтів, які отримували біластин у дозі 20 мг на добу, на свербіж більше не скаржилися [24].

Отримані результати показують, що біластин швидкодіючий та ефективний АГП для лікування ХСК, який, за потреби, можна безпечно використовувати у вищих за терапевтичні дозах.

Висновки

Біластин має перевірений профіль безпеки, підтверджений тривалим використанням та кумулятивною експозицією, яка становить понад 71 млн пацієнтів у більш як 104 країнах світу. Цей сучасний антигістамінний засіб II покоління не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому не має седативного впливу. Крім того, біластин не метаболізується і не взаємодіє з CYP450. У Канаді біластин відпускають за рецептом для лікування CAP і ХСК.

Ефективність біластину при AP та ХСК зіставна з такою інших АГП II покоління зі швидким початком дії, який триває понад 24 години. Біластин можна застосовувати без коригування дози хворим із порушеннями функції печінки та нирок, а також літнім пацієнтам. При прийомі подвійної рекомендованої дози біластину не впливав на психомоторні показники в клінічних випробуваннях і на ефективність водіння в стандартному іспиті з водіння автомобіля.

Список літератури знаходиться в редакції.

J.N. Kraft, G.L. Sussman. Bilastine – A Novel Antihistamine for Allergic Rhinitis and Chronic Spontaneous Urticaria. Skin Therapy Letter. Vol. 13, № 1, March 2018. <https://www.skintherapyletter.com/family-practice/bilastine-allergic-rhinitis-urticaria>

Реферативний огляд підготувала Ганна Кирпач

3

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, ул. Світлицького, 35.

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?

Погляд дитячого гастроентеролога на проблему алергічних реакцій, або 7 міфів про алергію

Проблема алергічних реакцій дуже поширена в педіатричній практиці, тому чітке розуміння причин їх виникнення є гарантією успішного контролю цих захворювань. Перші згадки про харчову алергію датуються 400 роком до нашої ери. Ще Гіппократ описував клінічні прояви, схожі на алергічні, у дітей після вживання коров'ячого молока. 200 років потому вже Гален описав такі прояви в дітей після вживання козячого молока, яке сьогодні вважається гіпоалергенним. Кожен авторитетний лікар свого часу описував ті чи інші алергічні прояви, але, незважаючи на це, довгий час медики не могли зрозуміти суті цієї патології. Термін «алергія» з'явився лише на початку XX століття. Його запропонував австрійський педіатр Клеманс Пірке, помітивши, що в деяких дітей введення протидифтерійної сироватки призводить до незвичних реакцій. Учений назвав це явище алергією (від гр. *allos* – інший та *ergia* – здатність до дії).



О.Ю. Белоусова

Сьогодні вже встановлено, що природа істинної алергії – імунологічна, і криється вона в порушенні регуляції імунної відповіді. Проте й досі алергічні реакції викликають багато запитань, не менше є й міфів стосовно алергії.

У своїй доповіді в ході робочої програми онлайн-школи практичної майстерності лікаря «Проблемні питання дитячої гастроентерології, нефрології та кардіології» **завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Білоусова** розвінчала найбільш поширені забобони щодо алергічних реакцій.

– На сьогодні відсутні точні дані про поширеність харчової алергічної реакції у світі. Це пов'язано, з одного боку, з численними проявами захворювання, які зачіпають багато органів і систем, а з іншого – з труднощами верифікації діагнозу в клінічній практиці. Імовірно у світі налічується приблизно 520 млн осіб, які мають харчову алергію.

За даними ВООЗ, сьогодні понад 40-50% світової популяції страждають на вселякого роду алергічні захворювання (АЗ) – бронхіальну астму, риніт, кон'юнктивіт, поліноз, різні прояви алергії на лікарські засоби та ін. За прогнозами науковців очікується подальше зростання числа АЗ, і через деякий час можна буде вже казати, ні багато ні мало, про неінфекційну пандемію.

Слово «алергія» перекладається як «зміненна реакція», тобто це набута (підвищена, надмірна) реакція з боку імунної системи (ІС) у відповідь на контакт з алергеном, що проявляється симптомами алергічного захворювання. Таким чином, алергічна реакція – це патологічна форма імунної реакції.

Аби краще зрозуміти, чому виникає алергія, потрібно розібратися, як функціонує ІС людини в нормі.

Нормальна ІС контролює постійність антигенних структур організму, запобігаючи «вторгненню» небезпечного та чужорідного. Щодня людина контактує з величезною кількістю речей, але ІС не реагує на них; якщо ж в її полі зору з'явиться вірус, бактерія чи змінені клітини, які, до речі, постійно мутують, вона розпочне виробляти антитіла для боротьби з цією небезпекою.

Але є два типи генетичних порушень у роботі ІС. Перше виникає, коли ІС не розпізнає небезпеку – таку проблему мають діти з вродженим імунodefіцитом. Інше порушення, навпаки, пов'язане з перевищенням ІС своїх повноважень. Вона починає реагувати навіть на безпечні речовини – саме так і проявляється алергія.

З АЗ пов'язано безліч міфів як у пацієнтів, так і в лікарів. Люди вірять в алергію на червоний колір, солодке та інші речі, які ніяк не можуть викликати харчову алергію, оскільки алергія – це реакція на білок та протеїноподібні речовини.

Міф № 1. Діти, які страждають на АЗ, хворіють частіше, ніж інші діти, через слабкий імунітет

Стійкість до реальних інфекцій в алергиків така ж сама, як і в осіб без алергії, тобто алергія і протиінфекційний захист не пов'язані. В алергиків імунітет не слабкий – скоріше, навпаки, занадто агресивний. Алергію логічніше порівняти з «friendly fire»: ІС дійсно помиляється в розпізнаванні ворогів, але це не означає, що вона буде погано протистояти справжнім хворобам.

Міф № 2. Оскільки алергія – це генетично детерміноване захворювання, алергіком можна стати тільки від народження

Симптоми харчової алергії можуть з'являтися в будь-якому віці і вперше виникають приблизно в 4% дорослих. При цьому алергія може розвиватися й на ті продукти, які людина роками вживала без жодних проблем (наприклад, при алергії на березу в людини з часом може виникнути алергія на яблука та горіхи).

Сама по собі алергія має генетичну детермінованість, але вона може проявитися в будь-якому віці або взагалі не проявитися. Якщо батьки страждали на алергію, шанс стати алергіком у дитини вище, але це захворювання може виникнути навіть у дитини без обтяженої спадковості.

Міф № 3. Алергія – це захворювання нашого часу, яке з'явилося внаслідок урбанізації, оскільки великі міста екологічно «забруднені»

Людей, які страждають на АЗ, з кожним роком стає більше. Можливо, це пов'язано з урбанізацією, але справа не в забрудненні міст, а в тому, що, навпаки, більшість жителів мегаполісів – прихильники надмірної чистоти та гігієни.

Сьогодні вчені активно розглядають так звану гігієнічну гіпотезу виникнення алергії. Діти, які зростають у «стерильних» домашніх умовах, рано чи пізно потрапляють у реальний світ, де їх ІС починає агресивно захищатися від усього навколо.

Наприклад, у США порівняли дві закриті групи: одна працювала на природі, жила поруч із тваринами, а друга користувалася технічними засобами і обмежувала контакт дітей з тваринами. Виявилося, що серед першої групи схильних до алергії було значно менше. За однією з версій, проживання з домашніми тваринами протягом перших років життя стимулює організм протистояти алергії.

Міф № 4. Алергічні захворювання локальні і вражають лише один конкретний орган – *Locus minoris resistentiae*

Якою б не була причина алергії, який би орган не ставав її мішенню, при

алергії завжди страждає весь організм, можна сказати – це системне захворювання. Потрапляючи в організм схильної до алергії людини, алергени викликають каскад імунологічних і біохімічних процесів, що призводять до циркуляції в крові підвищеної кількості низки біологічно активних речовин (БАР) (гістамін, серотонін, ацетилхолін, гепарин тощо), більшість з яких здатна порушувати кровообіг у різних органах. Одним із таких органів, який страждає практично при будь-якому алергічному процесі, є підшлункова залоза, адже порушується її екзокринна функція і наростає набряк. Крім цього в дитини з алергодерматозом чи бронхіальною астмою майже завжди можна виявити порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

ШКТ є мішенню для харчової алергії, яка може проявлятися:

- блюванням, яке з'являється одразу після прийому їжі. Зазвичай блювання зумовлене спазмом ворота шлунка, що виникає через потрапляння до нього алергену;
- абдомінальним болем (колькоподібний, інтенсивний біль одразу після їжі або через декілька годин або постійний біль при спазмі гладкої мускулатури кишечника);
- запором або діареєю;
- втратою ваги;
- меленою, яка з'являється при ерозивному ураженні слизової оболонки шлунка або кишечника;
- симптомами гастроєзофагеального рефлюксу (печія, відрижка та ін.).

І хоча травна система є головною мішенню при харчовій алергії, але вона є й основною її причиною, оскільки ШКТ – найбільший імунний орган людини. У слизовій кишечнику локалізовано понад 80% імунокомпетентних клітин. 25% слизової оболонки ШКТ складається з імунологічно активної тканини, а кожен метр кишечника містить 10¹⁰ лімфоцитів.

Імунна система ШКТ (GALT – gut associated lymphoid tissue) містить:

- клітинні елементи: лімфоїдні (В- і Т-лімфоцити) інтраепітеліальні та в Lamina propria, плазматичні, міелоїдні клітини (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити), фолікул-асоційовані спеціалізовані епітеліальні клітини (М-клітини), ентероцити;
- структурні елементи: Пейєрові пляшки, солітарні фолікули, апендикс, мезентеріальні лімфатичні вузли.

Завдяки всім цим структурним одиницям імунна система ШКТ виконує подвійну селективну функцію. По-перше, здійснює відбір основних поживних речовин, необхідних для росту й розвитку організму, а по-друге, запобігає розвитку патологічних імунних реакцій до харчових білків, які й проявляються у вигляді харчової алергії. На щастя, у більшості випадків імунна реакція до білків їжі

не розвивається завдяки унікальній здатності імунної системи ШКТ формувати харчову толерантність.

При цьому протягом усього життя людини ШКТ взаємодіє приблизно з тонною білків, кожен з яких має різні біологічні функції. Понад 98% споживаних білків, за умови збереження слизового бар'єру ШКТ і адекватного порожнинного травлення, піддаються деградації і подальшому всмоктуванню. Лише незначна частина може всмоктуватися в незміненому вигляді або як великі пептиди.

Здорова кишкова стінка непроникна для нерозщеплених білків. При алергії після прийому їжі чужорідні незмінні білки або пептиди проникають крізь слизовий бар'єр і взаємодіють з Т-і В-лімфоцитами безпосередньо або через посередників – макрофаги, дендритні клітини або спеціалізовані мікророслинчасті епітеліальні клітини (М-клітини).

У дітей проникнення чужорідних білків крізь слизову кишечнику може відбуватися через анатомо-фізіологічні особливості їхнього ШКТ:

- недосконалість імунної системи ШКТ (недостатність секреторного IgA);
- низьку кислотність шлункового соку;
- відносну панкреатичну недостатність, яка часто спостерігається в дітей до 5 років.

Іноді підвищення проникності слизової кишечнику зумовлене запальними захворюваннями ШКТ, що призводить до більшої доступності опасистих клітин, а також до проникнення великих нерозщеплених білків з їх сенсibilізуючими властивостями. При патології гепатобілярної системи в дітей також збільшується кількість БАР.

Саме тому кишкова цитопротекція – обов'язковий компонент комплексної терапії алергопатології, оскільки цитопротектори нормалізують проникність слизової стінки, підвищують синтез слизу, бікарбонатів і простагландинів, знижують уміст прозапальних цитокінів, зв'язують жовчні кислоти, а також білки в зоні запалення і некрозу, мають антиоксидантний ефект, покращують мікроциркуляцію в слизовій оболонці кишечника.

Також ці препарати знижують кількість БАР у кишечнику, зв'язуючи їх у його просвіті.

Застосування цитопротекторів є патогенетично обґрунтованим, а от наскільки виправдане застосування сорбентів – питання актуальне.

Ентеросорбція знижує загальнотоксичне навантаження на організм. Використання ентеросорбентів сприяє нейтралізації та виведенню токсинів, вільно радикальних комплексів, продуктів обміну, які негативно впливають на метаболічні процеси пацієнта. Ентеросорбенти

забезпечують процеси фізіологічної фільтрації з реабсорбцією рідини із судинного русла (через кишкові капіляри) у просвіт кишечника. Контактуючи з ворсинками кишечника, згадані препарати зв'язують усі низько- та середньомолекулярні токсичні субстанції в рідкій фракції крові, не нейтралізуючи при цьому молекули альбуміну і транспортних білків.

Видалення сполук, які негативно впливають на організм, алергенів, вільних радикалів, вірусів, токсинів, медіаторів запалення, а також запобігання їх транспорту в системний кровоток стимулює механізми резистентності організму, запобігає розвитку надмірних запальних реакцій і покращує метаболізм.

Усі зазначені властивості притаманні препарату Апсорбін саше (діосмектит) виробництва фармацевтичної компанії АТ «Фармак» (м. Київ, Україна). Апсорбін — це сорбент на основі білої глини, прописаний в усіх європейських протоколах. Він відновлює бар'єрну функцію кишечника, абсорбує і виводить з організму екзо- та ендотоксини різного походження, циркулюючі імунні комплекси, а також має цитопротекторні властивості.

Завдяки своїй структурі та високій в'язкості Апсорбін має високу обволікаючу здатність щодо слизової оболонки травного тракту. Діосмектит шляхом взаємодії з глікопротеїнами слизової оболонки збільшує резистентність слизу до подразників.

Незважаючи на те що лікарі звикли сприймати ентеросорбенти виключно як антитоксичні засоби, спектр властивостей діосмектиту ширше, ніж просто виведення токсинів, бактерій і вірусів.

Дерматологи вказують на протизапальний ефект діосмектиту, зокрема протидію негативному впливу фактору некрозу пухлин, що забезпечує вагомий внесок сорбенту в комплексне лікування захворювань шкіри та прискорює регрес симптоматики дерматозів, у тому числі алергодерматозів.

Використання діосмектиту в лікуванні червоного плоского лишая є етіопатогенетично обґрунтованим і дає можливість прискорити регрес клінічних проявів дерматозу незалежно від форми і стадії захворювання. Також цей препарат рекомендується для включення в комплексну терапію алергодерматозів і кропив'янки для скорочення гострої фази клінічних проявів цих захворювань.

Апсорбін як ентеросорбент на основі білої глини має безліч додаткових плюсів, особливо для педіатричної практики завдяки неінвазивному застосуванню, відсутності побічних ефектів і протипоказань. Апсорбін не впливає на біохімічні показники крові, не заважає абсорбції необхідних організму речовин, виводить токсини і нейтралізує вільні радикали, тим самим зменшуючи навантаження на детоксикаційну функцію організму. До того ж цей засіб можна застосовувати в терапії дітей і немовлят віком від 2 місяців.

Міф № 5. Для лікування харчової алергії можна використовувати будь-які сорбенти, бо вони всі однаково ефективні

І ефективність, і безпека в різних груп сорбентів — різні! Деякі з них виводять не лише шкідливі речовини, але й необхідні організму людини макро- і мікронутрієнти.

До того ж багато сорбентів самі по собі здатні викликати алергію. Тому при виборі ентеросорбенту для лікування харчової алергії, особливо в дітей, перш

за все потрібно перевірити його профіль безпеки.

Міф № 6. Харчова алергія майже завжди пов'язана з наявністю гельмінтів і лямблій, тому треба лікувати саме гельмінтоз

Цей доволі поширений міф базується на хибній думці, що IgE та еозинофіли є учасниками протипаразитарної імунної відповіді. Жодного прямого зв'язку між наявністю паразитів і виникненням АЗ немає. Ба більше, є доволі багато переконливих даних, що паразити, навпаки, впливаючи на імунну відповідь, здатні протистояти розвитку алергії. Проте необхідні подальші дослідження, особливо щодо конкретних компонентів гельмінтів, які безпосередньо впливають на модифікацію імунної відповіді.

Міф № 7. Харчова алергія не потребує лікування, дитина її згодом «переросте»

Можливо, у разі легкого перебігу харчової алергії це можливо. Але, на жаль, факти говорять про збільшення поширеності саме тяжких форм порушення формування харчової толерантності, які погано піддаються лікуванню, а також усе частіше спостерігається розвиток полівалентної алергії.

Крім цього відсутність адекватного догляду за шкірою при алергодерматозах призводить до порушення цілісності шкірного бар'єру і сенсibilізації до аероалергенів. Тому дарма сподіватися, що дитина з алергодерматозом «переросте» це захворювання, адже марнування часу може спричинити розвиток більш тяжкої форми захворювання.

До того ж у дітей з харчовою алергією з більшою вірогідністю може виникнути бронхіальна астма, екзема, еозинофільний езофагіт або анафілаксія, спричинена фізичними вправами.

Таким чином, проблема алергічних реакцій у педіатричній практиці з кожним роком стає все більш актуальною. Харчова алергія, так само як і інші АЗ, потребує комплексного лікування, яке має включати припинення контакту з алергенами, застосування антигістамінних засобів, цитопротекторів і ентеросорбентів.

Усі міфи стосовно алергії мають залишитися в минулому, алергічні захворювання потребують тільки адекватної діагностики та ефективного лікування.

Підготувала **Анастасія Романова**



Для дорослих
та дітей
з 2-х місяців¹

АПСОРБІН САШЕ

Сучасний ентеросорбент з унікальними властивостями²

- ✓ Абсорбує та виводить з організму екзо- та ендотоксини різного походження^{1,2}
- ✓ Має високу сорбційну ємність²
- ✓ Сприяє відновленню мікробіоценозу і бар'єрної функції кишечника²
- ✓ Застосування Апсорбіну саше у комплексній терапії дозволяє скоротити тривалість гострого періоду алергічного дерматиту та кропив'янки²



**ЗРУЧНА ФОРМА
ВИПУСКУ**



**ПРИЄМНИЙ
СМАК**



**ДОСТУПНА
ЦІНА**

¹ Листок-вкладення до дієтичної добавки Апсорбін саше

² «Можливості сучасної ентеросорбції у терапії дітей із синдромом ендогенної інтоксикації на тлі алергічних дерматозів», О.М.Охотнікова, Ю.Р.Черниш, 2017р

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

УКР/ПРОМО/11/2017/АПС/ПБ/004

Виробник АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, Київ, 04080, Україна.

Додаткова інформація за тел. +38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Сучасні аспекти лікування бронхіальної астми та алергічного риніту

На початку вересня, у рамках проекту безперервного професійного розвитку лікарів, відбувся вебінар, присвячений сучасним підходам ведення пацієнтів із порушеннями дихання алергічного генезу в різному віці. Захід був організований Національною медичною академією післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ) та групою компаній «МедЕксперт» для лікарів загальної практики, педіатрів і фахівців суміжних спеціальностей. На вебінарі обговорювалися актуальні питання ведення пацієнтів із поєднаною алергічною патологією, а саме алергічним ринітом (АР) і бронхіальною астмою (БА).



З доповіддю про алергічний марш (АМ) і особливості клінічної маніфестації алергії в дітей виступила головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець.

Поширеність алергопатології набула характеру пандемії – сьогодні кожна 4-та дитина демонструє ті чи інші прояви алергії, і при збереженні таких темпів приросту вже в недалекому майбутньому частота алергічних захворювань (АЗ) у дітей зросте вдвічі і в багатьох випадках збережеться в більш старшому віці. Моделлю, яка пояснює прогрес і взаємозв'язок АЗ у дітей, є модель АМ, де для кожного віку зазначається чітка закономірність розвитку АЗ. Для раннього дитячого віку характерний дебют atopічного дерматиту (АД) і харчової алергії, які пізніше трансформуються в респіраторні АЗ. Однак реалізація АМ відбувається не завжди. Лише приблизно в 50% дітей з АД розвивається респіраторна алергія в більш старшому віці, при цьому не всі діти з atopією страждають на АД. Таким чином, АД не є строгим фактором ризику розвитку БА, а дослідники виділяють так звані ендотипи захворювання, які маніфестують під впливом різних чинників.

Алергія – це багатофакторне захворювання, для розвитку якого потрібна взаємодія багатьох факторів – як генетичних, так і зовнішнього середовища. Дуже важливим генетичним предиктором є стан бар'єрної функції шкіри, саме в разі її порушення формується харчова сенсibilізація. Крім цього, велике значення має реактивність місцевої імунної відповіді, склад мікробіома та інші чинники, які зумовлюють Т2 імунну відповідь, що лежить у генезі АЗ. Можна виділити кілька ендотипів із високим ризиком розвитку АМ. Це діти з раннім дебютом АД, тривалою персистенцією АД і/або його тяжким перебігом, полісенсibilізацією і мутацією гена, що кодує синтез філагрину.

На сьогодні добре вивчений імуннопатогенез АМ, де основну роль грає бар'єрна функція шкіри, порушення якої запускає продукцію прозапальних цитокінів кератиноцитами, змінюючи фенотип дендритних клітин з антигенпрезентуючого на запальний. Дендритні клітини беруть участь також в активації Т-клітин, призводячи до їх трансформації в клітини Th-2 типу, що продукують [інтерлейкін] IL-4. Активовані дендритні клітини, які інфільтрують епідерміс, мігрують у довколишню лімфоїдну тканину і розподіляються по органам-мішеням – шкірі або респіраторному тракту, що й зумовлює подальшу клінічну маніфестацію захворювання. Отже, саме АД і пошкодження шкірного бар'єру грають основну роль у розвитку респіраторної алергії.

Для оцінки ризику розвитку БА у дітей широко застосовується прогностичний індекс астми, в основі якого лежить бронхообструкція і так званий візінг-синдром на тлі АД. Це ≥4 епізоди візінгу протягом року + 1 великий критерій (БА в батьків, АД або сенсibilізація не менше ніж до одного аероалергену) або ≥4 епізоди візінгу протягом року + 2-3 малих критерії (еозинофілія, візінг-поза при епізоді гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), АР, харчова алергія). Хронічний перебіг АД асоційований із тяжкою БА і його персистенцією в дорослому віці. Харчову алергію можна виділити як окремий ендотип АД і маркер його тяжкого перебігу, але це два різні стани. Проте харчова алергія

підвищує ризики БА в дітей, оскільки ранній розвиток IgE сенсibilізації до харчових алергенів (передусім до білка коров'ячого молока) підвищує цей ризик надалі. Раннє виявлення таких дітей дає можливість запобігти розвитку астми.

За даними власного дослідження, у 60% дітей БА розвивається за фенотипом АМ, і в них у переважній більшості випадків реєструються всі фактори, які враховуються в прогностичному астма-індексі. Слід зазначити, що АД може трансформуватися не тільки в БА, а й в АР або в поєднання АР і БА. Так, дослідження BAMS [Flexible Bronchoscopy Under Bronchoscopist-Administered Moderate Sedation Versus General Anesthesia: A Comparative Study in <https://doi.org/10.1089/ped.2018.0887> Children] і DBH [Dampness in buildings and health (DBH): Report from an ongoing epidemiological investigation on the association between indoor environmental factors and health effects among children in Sweden doi: 10.1111/j.1600-0668.2004.00274.x.] за участю великої кількості дітей, показали, що АД утричі збільшує ризик розвитку АР в дітей до 12 років. Крім цього, був виявлений більш високий ризик розвитку АР у дітей із БА на тлі АД, і це закономірно, оскільки є теорія єдиних дихальних шляхів, що зумовлює реалізацію єдиного алергічного захворювання. У ході різних досліджень було показано, що АР є строгим предиктором розвитку БА в подальшому внаслідок загальних епідеміологічних і анатомо-фізіологічних зв'язків, які зумовлюють спільність запального процесу.

Запідозрити БА в дитини у віці до 5 років украй складно, оскільки основні симптоми (кашель, візінг та обструктивний синдром) спостерігаються в більшості випадків при ГРВІ, тому важливо звертати увагу на деякі особливості. А саме:

- Повторний персистуючий непродуктивний кашель, який посилюється вночі або супроводжується свистячим/утрудненим диханням. Виникає при фізичному навантаженні, під час сміху, плачу тощо за відсутності ознак респіраторної інфекції.
- Повторний візінг і/або утруднене дихання при фізичному навантаженні, під час плачу, як наслідок впливу тютюнового диму.
- Зниження фізичної активності, швидка стомлюваність.
- Наявність факторів ризику (АД, БА в родичів).
- Клінічне поліпшення на тлі 2-3-місячної базисної терапії та погіршення стану в разі відміни лікування.

АР найчастіше дебютує в шкільному віці, але залишається недіагностованим у 40% дітей через відсутність специфічних симптомів, оскільки слюзотеча, ринорея і чхання можуть бути симптомами інших захворювань. Потрібно пам'ятати, що при БА може зазначатися ринорея, а кашель – при АР, що нерідко вводить лікаря в оману. Завжди необхідно виключати АР при БА і БА при АР, тому що несвоєчасна діагностика стає причиною незворотних змін слизових дихальних шляхів і збільшує лікарське/фінансове навантаження.

БА і АР – це IgE-опосередковані запальні захворювання слизових оболонок респіраторного тракту, зумовлені дією алергенів із розвитком відповідних симптомів, за яку відповідальні найперше гістамін та цистеїнові лейкотрієни, які є продуктами метаболізму арахідонової кислоти під дією ліпооксигенази. Їх бронхоконстрикторний ефект у тисячу разів більш виражений, якщо порівняти з гістаміном, і в сто разів вищий за простагландини, що пов'язано з розвитком так званого порочного кола при алергічному запаленні, коли частина клітин синтезує лейкотрієни, а інша – має рецептори до них на своїй поверхні. І це слід урахувати в лікуванні таких

пацієнтів. Доведено, що біологічні ефекти лейкотрієнів асоційовані з підвищенням секреції, зниженням транспорту слизу, розвитком набряку і бронхоспазму. Лейкотрієни підсилюють ефозінофілну інфільтрацію дихальних шляхів і потовщення м'язового шару в бронхах (гіпертрофія), підвищують частоту бронхообструкції при ГРВІ. Тому модифікатори лейкотрієнових рецепторів грають важливу роль у лікуванні пацієнтів з АЗ. Серед них монтелукаст є найпершим антилейкотрієновим препаратом із найбільшою доказовою базою. У 2014 р. був опублікований огляд, в якому містилися показання до застосування монтелукасту, схвалені Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) та іншими міжнародними організаціями:

- Профілактика й лікування БА в дорослих і дітей з 1-го року життя.
- Запобігання бронхоспазму, індукованому фізичним навантаженням, у пацієнтів старше 6 років.
- Полегшення симптомів АР у пацієнтів з 2 років.
- Полегшення симптомів цілорічного риніту в дорослих і дітей з 6 місяців.

Згідно з рекомендаціями Глобальної стратегії лікування і профілактики бронхіальної астми – GINA (Global Initiative for Asthma), і в дітей до 6 років, і в школярів антагоністи лейкотрієнових рецепторів (АЛТР) використовують починаючи з 2 ступеня в якості монотерапії та альтернативи інгаляторним глюкокортикостероїдам (ГКС) або у складі комбінованої терапії в подальшому. Пробна протизапальна терапія (ПЗТ), зокрема з метою діагностики, призначається дітям із вперше виявленими симптомами, підозрілими щодо БА. До цієї педіатричної групи належать діти у віці до 6 років із позитивним астма-індексом, тяжкими епізодами бронхообструкції на тлі ГРВІ, тривалою персистенцією симптомів і частою необхідністю в застосуванні бронхолітиків (кожні 6-8 тиж). У школярів для підтвердження діагнозу має бути проведена спірометрія, однак в умовах пандемії Sars-Cov-2 можливе проведення пробної терапії за наявності ≥2 симптомів в останні ≤2 місячних пробуджень на тлі розвиненої симптоматики, а також у пацієнтів із рідкісними симптомами, але за наявності ≥1 фактору ризику (знижена функція легень, ≥1 тяжке загострення в анамнезі, що привело до застосування ГКС або інтубації).

Педіатр може призначити пробну ПЗТ монтелукастом мінімум на 3 міс тим хворим, які не можуть або відмовляються використовувати інгаляційні ГКС, мають супутній АР або АД, аспірин-індуковану БА, а також бронхоспазм, спровокований фізичним або вірусним навантаженням. Надалі ці пацієнти обов'язково мають бути проконсультовані алергологом/пульмонологом.

Дуже важливим показанням для пробної ПЗТ є вірус-індукований бронхоспазм. Дослідження PREVIA (PREvention of Virally Induced Asthma; багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах тривалістю 12 міс) у 2005 р. продемонструвало високу ефективність монтелукасту в профілактиці загострень БА в сезон ГРВІ, особливо в дітей раннього віку. Результати власних досліджень також показали відсутність загострень БА і незапланованих візитів до алерголога на тлі застосування монтелукасту при ГРВІ. При цьому зазначені відсутність побічних ефектів і хороший комплаєнс.

Щодо застосування [антигістамінні препарати II покоління] АГП-2 у хворих на БА, вони не показані в якості монотерапії, але можуть використовуватися в лікуванні супутнього АР. Також вони знижують вираженість бронхоспазму

в дітей на тлі фізичного навантаження і при легкому перебігу сезонної БА і АР. Першою лінією терапії АР у дітей при легкому перебігу є АГП-2 в поєднанні з АЛТР препаратами, які надалі можуть бути використані в комбінації з інтраназальними ГКС за неефективності АГП-2.

У лікуванні сезонного кон'юнктивіту монтелукаст значуще знижує очні симптоми у хворих на БА та АР проти плацебо, але він менш ефективний, ніж АГП, тому потрібні подальші дослідження результативності комбінації цих лікарських засобів у терапії алергічних захворювань очей.

Генерики – європейський підхід

Європейська Комісія, яка вивчає стан внутрішнього фармацевтичного ринку, у рекомендаціях із розвитку та регулювання фармринку країн Європи оголосила про необхідність стимулювання ринку генериків із метою створення сприятливих умов для цінової конкуренції між препаратами. А завданням лікаря є підібрати для пацієнта оптимальний з клінічного та економічного боку препарат із сертифікацією GMP-виробництва і доведеною біоеквівалентністю.

Одним із таких генериків монтелукасту є препарат Монтел від компанії ПАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), який випускається в дитячому (4 мг і 5 мг) і дорослому (10 мг) дозуванні. Ефективність препарату Монтел 5 мг підтверджена результатами рандомізованого відкритого перекресного дослідження біоеквівалентності по відношенню до оригінального препарату.

Ще одним важливим генериком від БХФЗ в лікуванні пацієнтів з алергією є Алердез (дезлоратадин) – неседативний АГП тривалої дії, рекомендований для лікування АР та кропив'янки. Також випускається у формі сиропу для застосування в педіатричній практиці.

Було проведено власне дослідження ефективності й безпеки застосування монтелукасту (Монтел) і дезлоратадину (Алердез) у дітей із сезонним АР і БА протягом 4 тижнів. На тлі комбінованого лікування вдалося поліпшити контроль симптомів як АР, так і БА. Також було виявлено більш виражений протизапальний ефект, який оцінювався за динамікою показників риноцитогам і клітинного складу індукованого мокротиння.

Отже, можна стверджувати, що результати проведених досліджень демонструють високу терапевтичну ефективність і хорошу переносимість генериків монтелукасту і дезлоратадину – Монтел і Алердез виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії БХФЗ.



Лікуванню АЗ у дорослих присвятила свою доповідь **заступниця керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська.**

– Нинішнім літом в Україні склалася катастрофічна ситуація через пік цвітіння амброзії та полину в поєднанні зі спекотною, сухою і вітряною погодою, яка значуще збільшує концентрацію алергенів у повітрі і частоту звернення пацієнтів із симптомами алергічного ринокон'юнктивіту і/або бронхообструкцією. Крім основних факторів (пік цвітіння і вітряна погода) вираженість алергічних реакцій суттєво збільшується на тлі впливу промислових поллютантів, які посилюють агресивні властивості алергенів і їхню здатність пошкоджувати слизову оболонку. Пацієнти – мешканці промислових міст важче переносять період цвітіння, якщо порівняти з жителями сільської місцевості або регіонів без поллютантного навантаження.

При лікуванні осіб із алергією на пилок рослин важливо пам'ятати про наявність перекресної харчової алергії, вивчати її

найчастіше є дерева, які зумовлюють перехресні реакції з харчовими продуктами. Переважно це береза. У пацієнтів з алергією на амброзію нерідко зазначається перехресна реакція на баштанні культури і поєднана сенсibilізація до поливних пилку через збіг періодів цвітіння.

До основних харчових алергенів належать фрукти, овочі, горіхи й соя. Вони здатні призвести як до легких (оральний харчовий синдром), так і до тяжких (ЛТР-синдром) алергічних реакцій, аж до анафілактичного шоку.

Окрему групу становлять алергічні реакції на алергени тваринного походження: пилові кліщі, таргани, пtiці, ракоподібні, коти, собаки. Важливо розуміти й пояснювати пацієнтам, що джерелом алергенів у котів і собак є не шерсть, а слина, лупа і, особливо, простатичний секрет, тому жодна з нинішніх так званих гіпоалергенних порід не є такою. Ці алергени діють цілорічно, вони підтримують постійне запалення, в якому беруть участь гістамін і лейкотрієнові похідні, що зумовлюють розвиток тяжкої бронхообструкції. У пацієнтів з алергією на пилових кліщів у низці випадків спостерігається тяжка перехресна харчова реакція на креветок та інших ракоподібних.

Ще однією серйозною медичною проблемою в Україні є алергія на цвілеві гриби. Українська висока поширеність алергічних реакцій на представника цвілевих грибів — *Alternaria alternata*. Період її максимальної концентрації в повітрі збігається з цвітінням лугових (травень-червень) і засмічених (серпень-вересень) трав. За наявності поєднаної сенсibilізації до амброзії і *Alternaria alternata* клінічні прояви алергічних реакцій значно посилюються. Вони добре купіруються за допомогою АГП, проте антиген-специфічна імунотерапія (АСІТ) в цьому випадку не може бути призначена без виявлення основного алергену, оскільки є ізолювана сенсibilізація, наприклад на *Alternaria alternata*, яка може бути вперше виявлена на піку цвітіння амброзії. Домашні цвілеві гриби — джерело цілорічної сенсibilізації, тому так важливо мінімізувати контакт із ними (наприклад, змінити вікна, позбавитися деяких кімнатних рослин тощо).

Причина перехресних алергічних реакцій криється у схожості білкового скелета пилку та інших продуктів рослинного походження, що стало можливим із появою рентгенівської кристалографії. Це допомогло зрозуміти природу перехресної алергії та відкрило можливості алерготестування з виявленням конкретного алергену для кожного пацієнта.

Для чого необхідне тестування?

- Специфічне лікування алергії: уникнення специфічного алергену, відповідна фармакотерапія, специфічна алерговакцинація.
- Уникнення обставин ризику.
- Оцінка прогнозу.
- Рання ідентифікація дітей із підвищеним ризиком алергопатології для поліпшення прогнозу і запобігання розширенню спектра алергенів.

Тест мають пройти всі пацієнти з передбачуваною симптоматикою алергічної природи, особливо за наявності гострих і/або персистуючих симптомів, необхідності подальшого профілактичного лікування. А пацієнти з анафілаксією — обов'язково! Алерготестування має призначити алерголог для визначення подальшої тактики лікування. Завдання лікаря суміжної спеціальності — призначення алергоскринінгу і лікування епізоду наявного загострення, що не потребує тестування.

Найчастіше виконується дослідження з визначення загального рівня IgE. Однак 20-50% пацієнтів зі специфічними IgE до конкретних алергенів демонструють нормальний рівень загального IgE, і навпаки, його значне підвищення може бути спричинено наявністю інших захворювань, не асоційованих з алергією. У такому разі необхідно призначити скринінгові алерготести Phadiatop і fx 5. Таким чином, пацієнти з алергопатологією обов'язково мають отримати консультацію в алерголога.

Лікування епізодів загострення алергії ступеневе, просте і легко реалізується, однак, за даними ARIA «Алергичний риніт і його вплив на астму» — «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma»), було показано, що пацієнти рідко дотримуються рекомендацій і частіше вдаються

до самолікування безрецептурними препаратами, що вимагає зміни підходу до терапії. Тому був створений мобільний додаток MASK (алергологічний щоденник) для пацієнтів з АЗ, який дає можливість зрозуміти механізм захворювання і запропонувати допомогу залежно від тяжкості симптомів. Результати, отримані за допомогою цього додатка, показали, що далеко не всі пацієнти дотримуються основних принципів терапії та вдаються до самолікування. Більшість із них приймають лікарські препарати тільки в разі поганого контролю над симптомами АР і не кожен день. Цікаво, що й лікарі — коли вони самі стають пацієнтами — поводяться так само, не дотримуючись рекомендацій. Тому експерти ARIA дійшли такого висновку: необхідно розширити застосування мобільних додатків — алергологічних щоденників, які дадуть пацієнтові можливість самостійно вибирати той чи інший метод лікування та ефективно контролювати симптоми алергії. Експертна група розробила алгоритм на основі візуально-аналогової шкали для кожного із симптомів АР з метою вибору фармакотерапії

і її обсягу залежно від вираженості клінічних проявів хвороби. Була запропонована покращена класифікація лікування АР:

T1 — Неседативні АГП-2 як засоби першої лінії терапії. За недостатньої ефективності — включення АЛТР або кромонів.

T2 — Інтраназальні кортикостероїди.

T3 — Інтраназальні ГКС + інтраназальний азеластин.

T4 — Оральні ГКС коротким курсом як доповнення до лікування.

T5 — Розглянути направлення до вузького спеціаліста та призначення АСІТ.

В ідеалі, консультацію алерголога і АСІТ слід призначати якомога раніше. Важливо зазначити, що лікування має бути ініційовано в зимовий період за відсутності симптомів алергії. Нерідко АЛТР у таких випадках є допоміжними, оскільки дають можливість купірувати можливі симптоми, що загострилися на тлі прийому препаратів, і продовжити лікування.

Рекомендації GINA з лікування БА 2-3 ступеня також пропонують застосовувати АЛТР, якщо пацієнт не може чи відмовляється

стартувати з інгаляційних ГКС або низьких доз формотеролу. У такому разі ефективно використовується Монтел, він абсолютно біоеквівалентний до оригінального препарату, доступний і в поєднанні з АГП-2 допомагає досягти стабілізації процесу, забезпечивши вікно можливості для АСІТ.

Проблема алергічних захворювань у пацієнтів різного віку досі залишається однією з найактуальніших. Доповіді, що пролунали в ході робочої програми заходу, і питання, які були поставлені доповідачам, свідчили про деякі наявні проблеми, зокрема про категорично неприпустиме широке застосування депоніваних ГКС при АР. Наслідком такого лікування може бути розвиток у подальшому резистентності до інших видів терапії. Лікування симптомів алергії завжди має стартувати з АГП-2 і АЛТР з доведеною ефективністю. Такими препаратами на фармацевтичному ринку України є вітчизняні генерики монтелукасту і дезлоратадину — Алердез і Монтел.

Підготувала Ірина Чумак

3v

Desloratadine
Алердез

Діє 24 години
від 6 місяців

УСУВАЄ: закладеність носа, чхання, почервоніння очей, слюзотеча, свербіж та висипання

СПРАВЖНЕ ЖИТТЯ БЕЗ АЛЕРГІЇ

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату Алердез. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад: 1 таблетка містить 5 мг дезлоратадину. Лікарська форма. Сироп. Склад: 1 мл сиропу містить 0,5 мг дезлоратадину. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A X27. Показання. Для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом: чхання, виділення із носа, свербіж, набряк, закладеність носа, а також свербіж та почервоніння очей, слюзотеча, свербіж піднебіння, кашель, кропив'янка: свербіж та висипання. Протипоказання. Підвищена чутливість до дезлоратадину або до будь-якого допоміжного компонента препарату, вагітність, годування груддю. Спосіб застосування та дози. Діти віком: 6 – 11 місяців: по 2 мл сиропу 1 раз на добу; 1 – 5 років: по 2,5 мл сиропу 1 раз на добу; 6 – 11 років: по 5 мл сиропу 1 раз на добу. Дорослі та підлітки віком від 12 років: 10 мл сиропу 1 раз на добу або 1 таблетка 1 раз на добу. Побічні реакції: запаморочення, сонливість, безсоння, психомоторна гіперактивність, головний біль, відчуття серцебиття, сухість у роті, реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, набряк Квінке). Категорія відпуску. Без рецепта. Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру в паці. По 50 мл у флаконах, по 100 мл у флаконах разом з дозувальним пристроєм в паці. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування РЛ. МОЗ України № UA/14492/01/01 від 25.02.2020; UA/14492/02/01 від 30.11.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. www.bcpp.com.ua

БХФЗ

Післяопераційні легеневі ускладнення

Термін «післяопераційне легеневе ускладнення» (ПЛУ) охоплює майже будь-яке ускладнення, яке вражає дихальну систему після наркозу та операції. Європейська робоча група періопераційного клінічного результату (ЕРСО) розглядає респіраторну інфекцію, дихальну недостатність, плевральний випіт, ателектаз, пневмоторакс, бронхоспазм та аспіраційний пневмоніт як багатокompонентні події та визначають пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і легеневу емболію як окремі несприятливі наслідки. Для визначення ПЛУ також використовують Міжнародну класифікацію хвороб 9-го перегляду (МКХ-9).

За даними медичної статистики, щороку у світі проводять >230 млн основних операційних втручань. Частота виникнення ПЛУ після великих хірургічних операцій коливається від 1 до 23%. Декілька досліджень показали, що легеневі ускладнення виникають частіше, ніж серцеві, а післяопераційна дихальна недостатність є найпоширенішим ПЛУ (табл. 1).

Смертність збільшується як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі в пацієнтів, в яких розвивається ПЛУ. Кожен 5-й пацієнт (14-30%) із ПЛУ помирає протягом 30 днів після серйозної операції проти 0,2-3% хворих без ПЛУ. Показано, що 90-денна

смертність значуще зросла в осіб із ПЛУ: 24,4 проти 1,2%. Спостережене дослідження двох великих баз даних показує довгострокові суттєві відмінності в показниках смертності з/без ПЛУ: 45,9 проти 8,7% за рік або 71,4 проти 41,1% за 5 років. Унаслідок ПЛУ росте також захворюваність. Крім того, доведено, що тривалість перебування в лікарні збільшується на 13-17 днів.

Патофізіологія виникнення ПЛУ
Інтраопераційні зміни дихальної системи
Негативні легеневі ефекти загальної анестезії (ЗА) починаються відразу після втрати пацієнтом свідомості.

Інтенсивність сигналу дихального центру пригнічена, що спричиняє тривале апное з подальшим поверненням спонтанної вентиляції з дозозалежним зменшенням хвилинної вентиляції. Вентиляційна реакція на гіперкапнію та гіпоксію суттєво погіршується навіть при низьких дозах знеболювальних препаратів. Як результат, гіперкапнія є нормою, якщо не застосовується штучна вентиляція легень (ШВЛ), і тяжка гіпоксемія виникає, якщо вентиляція порушена, наприклад, обструкцією дихальних шляхів (ДШ).

Функція дихальних м'язів змінюється відразу після ввідного наркозу. Відбувається обструкція ДШ, збільшення кривизни хребта, змищення купола діафрагми і зменшення площі поперечного перерізу грудної стінки. Ці зміни кінцевого експіраторного тону м'язів відбуваються незалежно від того, чи отримує пацієнт нейро-м'язеві блокатори (НМБ), і призводять до зменшення функціональної залишкової ємності (ФЗЄ) на 15-20%, якщо порівняти з об'ємом у положенні лежачи на спині. Зниження ФЗЄ, паралельно з аномальним розподілом вентиляції під час переривчастої вентиляції з позитивним тиском та зменшенням серцевого викиду, веде до змін взаємозв'язку перфузії-вентиляції (V/Q). Хоча загальна вентиляція та перфузія особливо не змінені, є збільшені зони як високих, так і низьких коефіцієнтів V/Q. Перші ведуть до альвеолярного мертвого простору та подальшого погіршення виведення вуглекислого газу, другі – до порушення оксигенації.

Більш значущим ефектом зменшення об'єму легень як прояву ПЛУ є розвиток ателектазів. Це відбувається в більш як 3/4 пацієнтів, які отримують ЗА із залученням НМБ [40], і це можна помітити на комп'ютерній томографії (КТ) незалежно від положення пацієнта. Фізіологічні фактори, що спричиняють формування ателектазів, включають пряме здавлення легеневої тканини, наприклад зміщеною діафрагмою, закриття ДШ, коли ФЗЄ зменшується нижче закриваючого об'єму, і швидке всмоктування газів з альвеол у легенях, де ДШ звужені або закриті. Останній із цих факторів посилюється в разі використання високофракційного вдихуваного кисню (FIO₂), особливо при значеннях 1,0. Наприклад, преоксигенація з FIO₂ 1,0; 0,8 або 0,6 призводить до 5,6%, 1,3% та 0,2% ателектазів відповідно на КТ через кілька хвилин після ввідного наркозу. Незважаючи на ці різкі зміни при ввідному наркозі, немає жодних доказів того, що використання «гіпероксії» (звичай FIO₂ 0,8) протягом ЗА провокує збільшення ателектазів після операції. Це свідчить про те, що навіть 20% азоту у вдихуваному газі допомагає запобігти альвеолярному колапсу. Стратегії, які можуть бути використані для мінімізації ателектазів, передбачають уникання застосування 100% кисню та підтримання помірного рівня позитивного тиску в ДШ під час видиху для забезпечення їх прохідності. Після того як відбувся ателектаз, для його повторного розширення потрібні відновні маневри. Ці фізіологічні зміни функції дихання в більшості випадків легко піддаються регулюванню під час звичайної ЗА. Однак цілком імовірно, що зміни на ранніх стадіях ЗА становлять патофізіологічну основу для подальших ПЛУ в пацієнтів із групи ризику, зокрема в осіб старшого віку із супутньою серцево-респіраторною патологією, яким проведено «велике» оперативне втручання (major surgery).

Післяопераційна патофізіологія органів дихання
Зміни у відділенні післяопераційного догляду

Гіпоксія — це поширена проблема відділень післяопераційного догляду (ВПД). Причинами епізодів десатурації може стати безліч взаємодіючих факторів:

- 1. Обструкція ДШ, яка виникає в багатьох пацієнтів.
- 2. Продовження седації через залишкові анестетики та опіоїдні препарати або гіперкапнію, пов'язану з продовженням депресії центрального дихання.
- 3. Залишкові наслідки НМБ. Навіть коли звичайний клінічний та кількісний моніторинг нервово-м'язових з'єднань свідчить про адекватне відновлення, НМБ все ще можуть погіршити дихальну функцію.
- 4. Порушення вентиляторної відповіді на гіперкапнію та гіпоксію.

Таблиця 1. Визначення європейських періопераційних клінічних наслідків – ПЛУ та інших показників і результатів		
Післяопераційне ускладнення	Визначення ЕРСО [4-6]	Інші опубліковані визначення
Респіраторна інфекція	Антибіотики в разі підозри на інфекцію – один або декілька таких симптомів: поява або зміна мокротиння; поява або зміна матовості легень; лихоманка; рівень лейкоцитів >12×10 ⁹ л ⁻¹	≥2 симптоми з наступного протягом >48 год: поява кашлю/мокротиння; фізикальні ознаки пневмонії; лихоманка >38 °C; поява інфільтрату на РТГ ГК [7]
Дихальна недостатність	Післяопераційний РаО ₂ <8 кПа (60 мм рт. ст.) при кімнатному повітрі, співвідношення РаО ₂ : FIO ₂ <40 кПа (300 мм рт. ст.), або рівень насичення артеріального оксигемоглобіну <90% (виміряне за допомогою пульсоксиметрії), що потребує кисневої терапії	Потреба в ШВЛ >1 післяопераційного дня або повторної інтубації [8, 9]. Потреба в післяопераційній ШВЛ >48 год [10-13]. Незапланована реінтубація через дихальний дистрес, гіпоксію, гіперкарбію або респіраторний ацидоз протягом 30 днів після операції [10, 11, 13-15]. Повторна інтубація протягом 3 днів, що потребує ШВЛ [16]. Післяопераційна гостра травма легень [17]. ГРДС [17-19]. Потрібна ШВЛ протягом 7 днів після операції [20-21]. Потребує неінвазивної вентиляції [22]
Плевральний випіт	РТГ ГК із притупленням ребернодіафрагмального кута, втратою чіткого силуету іпсилатеральної напівдіафрагми у вертикальному положенні, змищенням сусідніх анатомічних структур або (у положенні на спині) затемнення в одному гемітораксі зі збереженими судинними тінями	Плевральний випіт, що потребує торакоцентезу [8, 9, 20]
Ателектаз	Затемнення легень зі змищенням середостіння, зсувом кореня легені або гемідіафрагми в напрямку ураженої ділянки з компенсаторною гіперповітряністю в сусідній неателектатичній легені	Потребує бронхоскопічного втручання [20]. Великі ателектази (один або кілька легеневих сегментів) [23]
Пневмоторакс	Повітря в плевральному просторі без судинних тіней, що оточують вісцеральну плевру	Пневмоторакс, що потребує торакоцентезу [20, 22]
Бронхоспазм	Нещодавно виявлені експіраторні хрипи, ліковані бронходилататорами	Клінічний діагноз, який призводить до зміни терапії [89]. Рефрактерні хрипи, що потребують призначення парентеральних препаратів на додаток до передопераційного режиму [24]
Аспіраційний пневмоніт	Гостре ураження легень після регургітації шлункового вмісту	
Пневмонія	РТГ ГК принаймні з одним із наступного: інфільтрат; консолидація; кавітація; – плюс принаймні одне з наступного: лихоманка >38 °C без жодної іншої причини; кількість лейкоцитів <4 або >12×10 ⁹ л ⁻¹ , вік >70 років зі змінним психічним статусом без інших причин; – плюс принаймні два з наступного: поява гнійного / зміна мокротиння; посилення виділень; поява / зміна кашлю / задишки / тахіпное / хрипів / бронхіального дихання; погіршення газообміну	Рентгенологічні зміни та антибіотики [89]. Антибіотики з появою/зміною мокротиння з рентгенологічними змінами або лихоманкою чи збільшенням лейкоцитів >12 000 μl ⁻⁴ . ≥2 симптоми з наступних протягом 2 днів поспіль: поява кашлю / утворення мокротиння; фізикальні дані пневмонії; температура тіла >38 °C; рентгенологічні зміни [7, 23]. Новий або прогресуючий інфільтрат на РТГ ГК або перкуторні ознаки та будь-що з наступного: поява гнійного/зміненого мокротиння; позитивні посіви крові; виділення збудника з мокротиння [20, 25]. Позитивний посів мокротиння або інфільтрат на РТГ ГК та діагностика пневмонії або пневмоніту [18]. Новий інфільтрат на РТГ ГК плюс лихоманка, лейкоцитоз та мокротиння з грампозитивною флорою [24]
ГРДС		Вентильовані двосторонні інфільтрати на РТГ ГК, РаО ₂ : FIO ₂ ≤300; мінімальне свідчення переважання лівого передсердя протягом 7 днів після операції [19]
Трахеобронхіт		Гнійне мокротиння з нормальною РТГ ГК; жодних внутрішньовенних антибіотиків [8, 9]
Набряк легень		Набряк легень; ЗСН [2, 3]
Загострення вже наявної хвороби легень [23]		Не визначається
Легенева емболія [23]		Не визначається
Смерть [24, 26]		

Примітка. РТГ ГК – рентгенографія грудної клітки; ЗСН – застійна серцева недостатність.

Знижена ФЗЄ та порушення оксигенації, які часто спостерігаються під час анестезії, зазвичай повертаються до норми протягом декількох годин після незначних оперативних втручань. Але не після «великих» операцій. Ателектаз все ще присутній в пацієнтів ВПД. Ателектаз на КТ через 24 год після операції також частіше спостерігається в пацієнтів з ожирінням [50]. Подальші непрямі докази ателектазу можна отримати шляхом вимірювання оксигенації, найлегше це зробити за різницею альвеолярного-до-артеріального кисню (Alveolar-arterial gradient – A-aO₂), яка залишається значуще підвищеною через годину після екстубації в пацієнтів, що перенесли велику операцію.

Зміни дихання за межами ВПД

Після великої операції на відновлення нормального градієнту A-aO₂ може потребуватися кілька днів, і епізоди гіпоксемії є частими. Після операцій в епігастрії ФЗЄ зазвичай досягає найнижчого значення через 1-2 дні після операції, а через 5-7 днів повільно повертається до нормальних значень. Як уже зазначалося, ателектаз, що спостерігався на КТ під час анестезії, зберігається принаймні протягом 24 год у більшості пацієнтів після великих оперативних втручань.

Залежні від зусиль функціональні показники легень, такі як форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), форсований об'єм видиху за 1-шу секунду (ФОВ₁) та пікова швидкість видиху, значно зменшуються після операції, особливо якщо пацієнт відчуває біль. Після великих операцій порушується нормальна активність більшості груп дихальних м'язів, зокрема м'язів ДШ, живота та діафрагми. Фактори, які призводять до цієї дисфункції, включають анестетики та НМБ, післяопераційні знеболювальні препарати (особливо опіоїди), біль, порушення режиму сну та запальну реакцію на операцію. Етіологія є більш комплексною, ніж звичайна м'язова слабкість, і включає також погану координацію між групами м'язів, порушення нормальних фізіологічних рефлексів та механізмів контролю, від яких залежить їх діяльність.

Після операції часто спостерігається затримка мокротиння. Загальна анестезія, зокрема використання трахеальної трубки, спричиняє порушення мукоциліарного транспорту в ДШ, яке може зберігатися і в післяопераційному періоді.

Ця комбінація зниженого ФЗЄ, залишкових ателектазів, неефективного кашлю та ненормального дихального контролю створює ідеальну ситуацію для розвитку ПЛУ.

Передопераційне визначення ризику розвитку ПЛУ

За останні 5 років було опубліковано багато моделей прогнозування ПЛУ, більшість з яких мають обмеження, оскільки є ретроспективними, зосередженими на якомусь одному ускладненні. Тому єдиної моделі для визначення ризику розвитку ПЛУ немає.

Серед проспективних багатоцентрових досліджень ми виділимо 3 пов'язані моделі прогнозування ризику.

ARISCAT (оцінка респіраторного ризику в хірургічних пацієнтів у Каталонії) — модель регресії із 7 змінними, поділ пацієнтів на групи з низьким, середнім та високим ризиком. Незалежними змінними є низька передопераційна периферична насиченість киснем (SpO₂; <96%), респіраторна інфекція за останній місяць, вік, передопераційна анемія (<100 г дл/л), операція в грудній порожнині або епігастрії, тривалість операції (>2 год) і стан її ургентності.

PERISCOPE (проспективна оцінка ризику розвитку післяопераційних легеневих ускладнень в Європі), на базі ARISCAT. Однак незалежні змінні дещо відрізняються від тих, що знайдені в ARISCAT: низький передопераційний SpO₂, принаймні один передопераційний респіраторний симптом, хронічне захворювання печінки, ЗСН, операція в грудній порожнині або епігастрії, тривалість операції (>2 год) і стан її ургентності.

Інше проспективне багатоцентрове дослідження з невеликим обсягом вибірки зосередилося саме на стратифікації пацієнтів з операціями в епігастрії [28]. Ці дослідження підкреслюють складність вибору відповідної моделі прогнозування ризику. Але, попри те що вони, безсумнівно, удосконалили наше розуміння того, які групи пацієнтів сприйнятливі до розвитку ПЛУ, відсутність спільних результатів та складність бальних систем роблять згадані випробування непрактичними для рутинного клінічного використання.

Кому загрожує розвиток ПЛУ?

Численні опубліковані фактори ризику, які можуть спричинити розвиток ПЛУ, наведені в таблиці 2. Одні з них пов'язані з пацієнтом, інші — з тою чи іншою процедурою або лабораторним тестуванням (Smetana et al.). У нашому огляді більш детально обговорюються лише найбільш клінічно значущі та незалежні чинники.

Вік

Більш старший вік, особливо за умови супутньої патології. У результаті численних досліджень фактор віку становить понад 60 або 65 років. Більш детальна вікова стратифікація показує — зі збільшенням віку ризик розвитку ПЛУ підвищується.

Тип хірургічного втручання

Високим є ризик розвитку ПЛУ після певних типів операцій, наприклад на черевній порожнині та судинах. Лапаротомія з розрізом верхньої частини живота може мати до 15 разів більший ризик ПЛУ, якщо порівняти з розрізом нижньої частини. Екстрена хірургія призводить до збільшення ризику розвитку ПЛУ у 2-6 разів проти планової хірургічної операції. Хоча

сам тип хірургічного втручання не піддається модифікації, лапароскопічна хірургія як для верхніх, так і для нижніх відділів шлунково-кишкового тракту сприяє меншій кількості ПЛУ порівняно з відкритими операціями.

Передопераційні обстеження

Систематичний аналіз літератури показав, що пацієнтів із високим ризиком ПЛУ за результатами спірометрії можна легко ідентифікувати лише за допомогою клінічної оцінки; спірометрія та визначення газів крові не є надійною базою прогнозованого ризику ПЛУ для пацієнтів некардіоторакальної хірургії. Корисність передопераційного рентген-обстеження грудної клітки також мала суперечливі результати. Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) — виконавчий позавідомчий державний орган Департаменту охорони здоров'я Великої Британії — вважає, що спірометрію та вимірювання газів крові треба проводити лише на прохання старшого анестезіолога для пацієнтів ASA III або IV класу (оцінка фізичного стану пацієнта перед хірургічним втручанням за класифікацією ASA — Американського товариства анестезіологів) з підтвердженням або підозрюваним респіраторним захворюванням і що рентген грудної клітки для планової операції процедура не обов'язкова. Нещодавно було виявлено, що низький передопераційний SpO₂ (оцінюється в положенні лежачи, дихаючи кімнатним повітрям) є суттєвим незалежним чинником ризику ПЛУ.

Супутні захворювання

Оцінка ASA II класу або вище або діагноз: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), ЗСН або хронічна хвороба печінки є незалежними факторами ризику ПЛУ. ХОЗЛ та астму необхідно оптимально лікувати бронходилататорами та інгаляційними або пероральними стероїдами. Респіраторна інфекція протягом останнього місяця пов'язана з більшим шансом на розвиток ПЛУ, тому планова операція має бути відкладена доти, доки симптоми й тести функції легень не повернуться до вихідного рівня, якщо хірургічна операція не є терміновою. Періопераційну заміну стероїдів для тих, хто отримує високі дози оральних стероїдів, варто застосовувати відповідно до місцевих рекомендацій. ЗСН може бути фармакологічно оптимізована кардіологом для мінімізації симптомів та максимізації функціональних можливостей. Настанови Європейського кардіологічного товариства щодо лікування ЗСН були оновлені у 2016 році. Пацієнтам із тяжкою формою синдрому обструктивного апное сну, яким показана планова операція, необхідно починати лікування постійним позитивним тиском у ДШ (continuous positive airway pressure) та оцінювати їх на відповідність до проведення планової операції.

Куріння

Куріння — ще один вагомий фактор ризику ПЛУ. Час відмови від куріння представляє інтерес. Відмова на термін >4 тиж зменшує ризик ПЛУ на 23%, а на >8 тиж — на 47%. Побойовання, що збільшення виділення мокротиння після відмови від куріння призводить до більш тяжких легеневих ускладнень, спростоване. Потрібні подальші дослідження, де були б оцінені будь-які переваги відмови від куріння за 1-2 тиж до операції. Доведено, що серед пацієнтів, які перенесли великі оперативні втручання, спонтанно високий відсоток тих, хто вирішив повністю відмовитися від цієї звички. Це дало підстави Shi та Warner заявити, що операція має розглядатися всіма залученими до неї клініцистами як свого роду «навчальний момент» для курців.

Передопераційна анемія

Приблизно в третини європейських пацієнтів під час обстеження в лікарні виявляється анемія. У пацієнтів із передопераційною анемією (гемоглобін <100 г/л⁻¹), які перенесли будь-який тип операції, ризик ПЛУ збільшується втричі. Доведено, що й переливання крові також є незалежним фактором розвитку ПЛУ, і цей факт потребує розглянути альтернативні засоби лікування передопераційної анемії. Передусім важливо

Таблиця 2. Опубліковані фактори ризику розвитку ПЛУ		
Фактори пацієнта	Фактори лікування	Показники обстежень
Незмінні Вік. Чоловіча стать. ASA ≥II класу. Функціональна залежність. Гостра респіраторна інфекція (протягом місяця). Порушення когнітивних можливостей. Порушення сенсорного центру. Цереброваскулярні ураження. Пухлини. Втрата ваги >10% (протягом 6 міс). Тривале використання стероїдів. Тривала госпіталізація	Незмінні Тип операції: - епігастрій - грудна порожнина - аневризма аорти черевної порожнини - нейрохірургія - голова і шия - судини. Ургентні (проти планових). Тривалість процедури. Ре-операція. Численні ЗА протягом госпіталізації	Сечовина >7,5 ммоль/л. Підвищений креатинін. Погані показники функції печінки. Низьке передопераційне насичення крові киснем. «Позитивний тест на кашель».
Змінні Куріння. ХОЗЛ. Астма. ЗСН. Обструктивне апное сну. ІМТ <18,5 або > 40 кг/м². ІМТ> 27 кг/м² Гіпертензія. Хронічна хвороба печінки. Ниркова недостатність. Асцит. Цукровий діабет. Вживання алкоголю. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Передопераційний сепсис. Передопераційний шок	Змінні Стратегія механічної вентиляції. ЗА (проти регіонарної). НМБ тривалої дії та коефіцієнт TOF <0,7 у післяопераційному відділенні. Залишковий нервово-м'язовий блок. НМБ середньої дії з тривалістю операції <2 год (не антагоністи). Неостигмін. Sugammadex і надглоткові ДШ. Невдача застосування стимулятора периферичних нервів. Відкрита черевна хірургія (проти лапароскопічної). Періопераційний назогастральний зонд. Інтраопераційне переливання крові	Порушення на передопераційній РТГ ГК. Передопераційна анемія (<100 г/л). Низький рівень альбуміну. Передбачуване максимальне споживання кисню. ОФВ ₁ /ФЖЄЛ <0,7 та ОФВ ₁ <80% від прогнозованого
Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.		

A. Miskovic, A.B. Lumb, Велика Британія

Післяопераційні легеневі ускладнення

Продовження. Початок на стор. 36.

встановити причину цього синдрому. Якщо це залізодефіцитна анемія, варіанти лікування включають дієтичні добавки, зокрема вітамін B₁₂, фолієву кислоту та пероральне або внутрішньовенне введення заліза (при пероральній непереносимості або якщо до операції залишилося <4 тиж). Еритропоетин також може бути варіантом лікування, але він пов'язаний з періопераційними ускладненнями.

Загальна анестезія

ЗА порушує багато аспектів дихальної функції, і тому може здатися очевидним, що частота ПЛУ зменшується в пацієнтів, які замість цього отримують центральну або периферичну регіонарну анестезію (РА). Характер хірургічних втручань, що потребують ЗА, самі по собі містять високий ризик розвитку ПЛУ. Однак дослідження показали, що навіть для тієї самої процедури ЗА є незалежним фактором ризику ПЛУ, якщо порівняти з РА. Тривалість хірургічного втручання та анестезії понад 2 год незалежно асоційовані з розвитком ПЛУ.

Стратегії інтраопераційної вентиляції

Механічна вентиляція під час ЗА відіграє неабияку, на жаль — негативну, роль у розвитку ПЛУ. Переваги ШВЛ у пацієнтів із ГРДС добре відомі. Сьогодні вже доведено, що частота ПЛУ значно зменшується, коли в пацієнтів із не-пораненими під час операції легенями застосовують стратегію захисної вентиляції, яка передбачає врахування дихального об'єму, рівня РЕЕР (позитивний тиск у кінці видиху — Positive End-Expiratory Pressure) та використання відновних маневрів (BM) (табл. 3). Є докази того, що низький рівень BM захищає від ПЛУ; однак ідеальний рівень РЕЕР є більш суперечливим, оскільки в багатьох дослідженнях не оцінюють РЕЕР незалежно від низького дихального об'єму та є занепокоєння щодо гемодинамічного компромісу з високим рівнем РЕЕР. Крім того, РЕЕР найбільш ефективний в оптимізації функції легень, коли BM виконуються перед застосуванням РЕЕР, але BM не оцінювалися незалежно від рівня РЕЕР. У пацієнта без ожиріння та зі здоровими легенями плато «тиску відкриття» 40 см вод. ст) протягом 7–8 с ефективно розкриває всі альвеоли.

Захисна вентиляція для пацієнтів із ожирінням

Є неоднозначні дані щодо того, чи мають пацієнти з ожирінням, як окрема когорта, підвищений ризик ПЛУ. Однак через змінену фізіологію дихання при ожирінні, особливо під час ЗА, рекомендується спеціальна

стратегія захисної вентиляції, головним чином для зменшення ателектазів. Дихальний об'єм має становити 6–8 мл/кг (залежно від передбачуваної маси тіла), РЕЕР — 5 см вод. ст. із застосуванням відповідних BM. Цим пацієнтам може знадобитися вищий тиск відкриття — до 55 см вод. ст. Частоту дихання необхідно використовувати для контролю концентрації вуглекислого газу та підтримки нормального рН.

Отже, маючи такий «багаж» часто суперечливих доказів, ідеальне налаштування дихального апарату під час операції залежить від конкретного пацієнта. Думка авторів полягає в тому, що малий дихальний об'єм 6–8 мл/кг, заснований на ідеальній масі тіла, необхідно застосовувати в усіх пацієнтів. Однак в останніх нерідко виникають ще якісь респіраторні проблеми, і тоді, імовірно, знадобляться додаткові захисні компоненти вентиляції. Спочатку можна застосовувати більш високі рівні РЕЕР для спроби запобігти розвитку ателектазів та невідповідності V/Q — до такої міри, що оксигенація погіршується навіть при незначно підвищеному FIO₂ (до 0,6). Нарешті, коли рівень РЕЕР досягає рівня, пов'язаного із серцево-судинними проблемами (10 см вод. ст.), перед подальшим збільшенням FIO₂ або РЕЕР треба проводити BM.

Післяопераційна підтримка дихання за допомогою назального потоку кисню

Високопотіковий трансназальний кисень стає популярною формою добре переносимої неінвазивної вентиляції при дихальній недостатності і вивчається стосовно її місця в профілактиці ПЛУ. Профілактичний високопотіковий трансназальний кисень може бути корисним пацієнтам із кардіологічними проблемами та супутніми захворюваннями органів дихання. Однак це не покращує оксигенацію або дихальну функцію та не зменшує рівень ускладнень після операції шунтування коронарних артерій.

Нейро-м'язеві блокатори

Встановлено, що післяопераційний залишковий параліч спричиняє порушення дихання. Продемонстровано дозозалежний приріст розвитку ПЛУ із застосуванням НМБ середньої тривалості. Неостигмін, у разі його призначення пацієнтам із низькою активністю НМБ, має власні респіраторні ефекти, імовірно, унаслідок надлишку ацетилхоліну, що спричиняє слабкість. Коли неостигмін вводять без НМБ, спостерігається порушення функції геніоглоссу та кординації м'язів глотки й зменшення співвідношення тесту «train of four» (TOF) у периферичних м'язах.

Ці зміни можуть спровокувати клінічні проблеми. Нещодавно отримані дані свідчать про те, що неостигмін призводить до ПЛУ, що асоційовано або з надлишком ацетилхоліну, або з тривалістю дії неостигміну, коротшою, ніж час елімінації НМБ у певних умовах. Шанси розвитку післяопераційного набряку легень і реінтубації збільшуються в разі застосування неостигміну без нервово-м'язового моніторингу. Стимуляція периферичних нервів водночас із застосуванням неостигміну може зменшити залишковий блок, а отже — ПЛУ. Нещодавно в США та Великій Британії закликали збільшити використання обов'язкового кількісного моніторингу нервово-м'язової функції щоразу, коли вводять НМБ.

Назогастральний зонг

У ході декількох досліджень було встановлено, що застосування назогастрального зонда є фактором ризику ПЛУ. З огляду на це, використання назогастрального зонда можна вважати доцільним лише для полегшення конкретних симптомів або в певних хірургічних ситуаціях.

Передопераційна фізіотерапія

Систематичний огляд 12 контрольованих досліджень показав, що передопераційна аеробіка та тренування м'язів вдиху знижують ризик ПЛУ та тривалість перебування в стаціонарі в пацієнтів, які перенесли

хірургічні втручання на серці та черевній порожнині, за виключенням операції із заміщення суглобів. Автори рекомендували визначати пацієнтів із високим ризиком розвитку ПЛУ, щоб стимулювати передопераційне тренування м'язів вдиху. Огляд Cochrane 2015 року підтвердив застосування передопераційного тренування м'язів вдиху як асоційоване зі зменшенням післяопераційного ателектазу та пневмонії після серцевих і великих операцій на черевній порожнині. Водночас підкреслюється, що якість доказів є недостатньою. Ці методи трудомісткі та дорогі, зазвичай потребують постійного безпосереднього спостереження за пацієнтом з боку фізіотерапевта, тому, доти не буде отримано надійніших доказів ефективності їх використання, вони мають призначатися лише в пацієнтів із дуже високим ризиком ПЛУ.

Післяопераційна фізіотерапія

I COUGH — це післяопераційна програма респіраторної допомоги, яка знижує частоту пневмонії та незаплановану реінтубацію в загальних та судинних пацієнтів. Програма починає діяти ще перед операцією — з навчальних листівок та у відеоформаті. Стимулююча спірометрія призначається 10 разів на кожну годину пішої прогулянки до моменту виписки. Пацієнти глибоко дихають і кашляють кожні 2 години. В ідеалі пацієнти сидять на стільці або лежать у ліжку з піднятим на висоту >30° підголівником, з активізацією тричі на день. Гігієна порожнини рота полягає в чищенні зубів двічі на день та ополіскуванні рота. Не було вказано, що лише стимулююча спірометрія знижує частоту ПЛУ після операцій на грудному відділі, серці або черевній порожнині. Комбінація фізіотерапії, активізації та гігієни порожнини рота видається найбільш ефективною.

Знеболення

Додаткове застосування епідуральної аналгезії до ЗА суттєво зменшує ризик розвитку післяопераційної пневмонії в загальній когорті хірургічних пацієнтів проти одних лише системних опіоїдів. Це стосується передусім пацієнтів із тяжкою формою ХОЗЛ, яким проводять операції на черевній порожнині, імовірно, завдяки поліпшенню знеболення та зменшенню споживання опіоїдів. Епідуральна аналгезія покращує дихальну функцію і знижує частоту пневмонії, післяопераційну вентиляцію та незаплановану реінтубацію.

Висновок

Післяопераційні легеневі ускладнення є поширеним явищем, і хоча є багато систем для кількісної оцінки ризику ПЛУ, вони залишаються занадто складними для клінічного використання. Передопераційні дослідження, за винятком SpO₂ під час вдиху, погано передбачають розвиток ПЛУ. Фактори ризику включають більшість супутніх захворювань серцево-легеневої системи, і їх треба оптимізувати до операції, якщо є час. Відмова від куріння перед операцією зменшує частоту розвитку ПЛУ, як і корекція тяжкої передопераційної анемії. В інтраопераційному періоді уникнення ЗА на користь РА теж зменшить ризик ПЛУ. У пацієнтів, які отримують ЗА, слід застосовувати захисну вентиляцію, особливо невеликий VT 6–8 мл/кг ідеальної маси тіла, доповнений, у разі потреби, RMs і РЕЕР. Ідеальний рівень РЕЕР залишається суперечливим, оскільки <5 см вод. ст. прийнятний у пацієнтів із низьким ризиком, але для більш складних випадків потребуватимуться більш високі рівні. Використання НМБ асоціюється з ПЛУ, тому їх потрібно уникати, якщо це можливо, а при їх використанні потрібно контролювати кількісно та антагонізувати з неостигміном лише за потреби. Післяопераційна неінвазивна вентиляція може бути корисною для невеликої групи пацієнтів із високим ризиком, але в інших випадках уникнення ПЛУ після великих операцій потребує ефективного знеболення та комплексних заходів фізіотерапії, мобілізації та гігієни порожнини рота. Сподіваємось, що відповідно до того, як ці стратегії надалі поширюватимуться, рівень ПЛУ та пов'язана з ними смертність зменшуватимуться.

Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. British Journal of Anaesthesia, 118 (3): 317–34 (2017). doi: 10.1093/bja/aeu002

Переклад з англ. **Назара Лукавечького**

Таблиця 3. Різні відновні маневри, що використовуються в інтраопераційній вентиляції; описані Гульднером та співавт. як три різні методики: «стискання мішка», «поетапне збільшення дихального об'єму» та «поетапне збільшення РЕЕР»	
Severgnini et al. (2013)	Початкове налаштування: 7 мл/кг IBW, RR 6 хв 1, РЕЕР 10 см вод. ст., співвідношення I:E 3:1. VT збільшувався з кроком 4 мл/кг IBW до тиску на плато 30 см вод. ст. протягом 3 вдихів. Налаштування повернути до початкових, при РЕЕР підтримується на рівні 10 см вод. ст.
Futier et al. (2013)	CPAP 30 см вод. ст. протягом 30 с
Treschan et al. (2012)	3 ручні вентиляції мішка з максимальним тиском 40 см вод. ст. перед екстубацією
Weingarten et al. (2010)	Триступеневе збільшення РЕЕР: • 4–10 см вод. ст. за 3 вдихи • 10–15 см вод. ст. за 3 вдихи • 15–20 см вод. ст. на 10 вдихів. РЕЕР зменшено і підтримується на рівні 12 см вод. ст. Повторюється через 30 та 60 хв після першого відновного маневру та щогодини після цього
Примітки: IBW — ідеальна вага тіла; I:E — співвідношення вдиху та видиху; CPAP — постійний позитивний тиск у ДШ.	



Нове застосування 0,5% розчину повідон-йоду в отоларингологічній практиці під час пандемії COVID-19

В умовах епідемії COVID-19 мільйони лікарів усього світу наражаються на підвищений ризик зараження цієї небезпечною інфекцією. Насамперед це стосується медичних працівників, які контактують зі слиною пацієнта, – оториноларингологів, стоматологів тощо. Зменшити ризик контакту з вірусом дають змогу антисептики з віруліцидними властивостями, до яких належить повідон-йод (ПВП-І). Способи застосування ПВП-І, що продемонстрували ефективність у клінічній практиці, ми розглянемо в цій статті.

Йод був визнаний ефективним бактерицидним засобом ще з 1800-х рр. Повідон-йод (йод із водорозчинним полімером полівінілпіролідон, ПВП-І) відкрито 1955 року в Лабораторії промислової токсикології у Філадельфії (США) вченими Н.А. Shelanski та М.В. Shelanski. Речовину було розроблено для пошуку альтернативної йодовмісної форми протимікробних препаратів, але менш токсичної, ніж йодна настоянка.

Початок антимікробної дії ПВП-І починається при виділенні йоду (Wada H. et al., 2016). ПВП-І має вищу віруліцидну активність порівняно з іншими широкоживаними антисептичними засобами, такими як хлоргексидин (da Silveria Teixeira D. et al., 2019) та бензалконію хлорид. Згідно з попередніми дослідженнями *in vitro* (Eggers M. et al., 2018; Eggers M. et al., 2015) розчин ПВП-І виявився активним проти коронавірусів, що спричинили епідемію SARS (епідемія тяжкого гострого респіраторного синдрому 2002–2003 рр.) і MERS (епідемія Близькосхідного респіраторного синдрому 2012–2013 рр.). У рамках згаданих досліджень віруліцидності активності ПВП-І проти MERS-CoV було продемонстровано, що найнижча (1%) концентрація ПВП-І при використанні протягом 30 с у «брудних» умовах виявляється ефективною і сприяє зниженню вірусної активності на $\geq 99,99\%$. У подальшій роботі дослідники встановили найнижчу ефективну концентрацію ПВП-І проти коронавірусів, яка становила 0,23%.

Рото- та носоглотка є ділянками-мішенями нового коронавірусу, у результаті чого слина може мати досить велике навантаження SARS-CoV-2 – приблизно $1,2 \times 10^8$ копій/мл (То К.К. et al., 2020).

Оскільки лікар-оториноларинголог напряму має справу з ділянками-мішенями COVID-19, є значний ризик інфікування лікарів під час звичайних оглядів і численних ендоскопічних процедур. Відомо, що початкова фаза виділення вірусу COVID-19 може мати безсимптомний перебіг, але вже на цьому етапі інфекція є висококонтагіозною (He X. et al., 2020). Донині немає універсальних рекомендацій щодо передопераційного тестування та лікування SARS-CoV-2, тому окремі лікарні створюють власні протоколи лікування та профілактики. Отже, автори цього дослідження пропонують використовувати 0,5% розчин ПВП-І для полоскання ротової порожнини та закапування носа як необхідний запобіжний спосіб для пацієнтів, які відвідують ЛОР-амбулаторію, та медичних працівників, які працюють із даною категорією хворих.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь пацієнти (n=315), які відвідували амбулаторне відділення з метою консультацій і проведення ендоскопії ЛОР-органів. Було включено пацієнтів без симптомів COVID-19, які потребували процедур ротової та назальної порожнини або навколо них, та медичних працівників (n=17), які проводили ці процедури. Не було залучено осіб із алергією на ПВП-І в анамнезі, з будь-якими порушеннями функції щитоподібної залози, активним лікуванням радіоактивним йодом, літєм, з нирковою недостатністю, дерматитами, а також вагітних.

Протокол дослідження

У рамках дослідження застосовували 0,5% розчин ПВП-І (його готували з доступного в продажу препарату повідон-йоду) у вигляді полоскань для ротової порожнини, ротоглотки та крапель для носа та носоглотки. Додаткове застосування 0,5% ПВП-І

могло бути використане для передопераційної підготовки до ендотрахеальної інтубації, ендоскопії та бронхоскопії.

Способи застосування

Для ЛОР-обстеження та ендоскопії

Крок 1. Для всіх пацієнтів / медичних працівників: 0,5% розчин ПВП-І застосовували по 4–5 крапель у кожен ніздрю за 10 хв до обстеження. Для проведення ендоскопічних процедур використовували назальний тампон із ПВП-І і напередодні – назальний душ для обробки порожнини носа 2 рази на день.

Крок 2. Для пацієнтів у свідомості та медичних працівників: 10 мл 0,5% розчину ПВП-І застосовували в якості рідини для полоскання порожнини рота протягом 30 с, слідкуючи за тим, щоб під час полоскання розчин розподілявся рівномірно по всій порожнині і щоб людина, перед тим як виплюнути рідину, тримала її в задній частині горла ще 30 секунд.

Для госпіталізованих пацієнтів і медичних працівників

Госпіталізованим пацієнтам із підозрою на COVID-19 / підтвердженою інфекцією, а також медичним працівникам: кроки 1 і 2 варто проводити кожні 6 год у пацієнтів і до 4 разів на день – у медичних працівників (максимальна частота – кожні 2 год). Медичним працівникам рекомендується виконувати кроки 1 і 2 перед контактом із пацієнтами; якщо ці контакти регулярні, 1 і 2 етапи проводять до 4 разів на день або повторюють кожні 2–3 години.

Проведення ендоскопії, бронхоскопії та інших процедур ротової, назальної порожнини або навколо них

Пацієнт має пройти кроки 1 і 2 перед обстеженням або лікуванням. Медичні працівники, які проводять процедуру або перебувають у безпосередній близькості, мають виконувати кроки 1 і 2 перед контактом із пацієнтом; якщо пацієнтів багато, процедуру повторюють кожні 2–3 год до 4 разів на день.

Результати

Було проведено ретельне опитування всіх пацієнтів та медичних працівників щодо будь-якого дискомфорту чи подразнення слизових унаслідок проведення назального душу або промивання ЛОР-органів. Усім пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, проведено ендоскопію носової та ротової порожнини. Також усі медичні працівники використовували назальні краплі та полоскання 0,5% розчином ПВП-І. Лише 7 хворих поскаржилися на дискомфорт і подразнення після промивання носа й полоскання горла. Жоден із пацієнтів і медичних працівників не повідомляв про випадки алергічних реакцій або будь-якого дискомфорту.

Обговорення

ПВП-І широко застосовується в усьому світі як засіб для миття рук (зазвичай 7,5% розчин, що містить піноутворювачі), передпроцедурний антисептик для обробки шкіри (10% розчин), також в офтальмохірургії (до 5%), у хірургії порожнини рота (10% розчин). Передбачається, що використання концентрації, удвічі сильнішої за виявлену віруліцидну концентрацію ПВП-І *in vitro* (0,5 проти 0,23%), може бути ефективним при SARS-CoV-2.

Не виявлено достовірного впливу на функцію щитоподібної залози, мукоциліарний кліренс або нюх при дослідженні

місцевого інтраназального застосування 0,08% розчину повідон-йоду в процесі лікування резистентного хронічного риносинуситу (Panchmatia R. et al., 2019; Mullings W. et al., 2019).

Полоскання ротової порожнини розчином ПВП-І добре переноситься, якщо порівняти з іншими антисептичними засобами (da Silveria Teixeira D. et al., 2019). У клінічних дослідженнях показано, що назальне введення та полоскання ротової порожнини розчином ПВП-І знижують мікробну колонізацію глотки та сприяють зменшенню розвитку госпітальної пневмонії в подальшому (Kawana A. et al., 1999). Розчини на основі ПВП-І застосовують як один із заходів передопераційної асептики в багатьох планових ортопедичних і офтальмологічних операціях для носової деколонізації мікробів (Rezapoort M. et al., 2017; Koerner J.C. et al., 2018).

З огляду на наявний досвід, автори цього дослідження рекомендують використовувати розчин ПВП-І з метою зменшення вірусного навантаження SARS-CoV-2 в ротовій порожнині для запобігання передачі вірусу повітряно-краплинним шляхом подібно до рекомендованої практики санації рук при COVID-19. Ця пропозиція є лише частиною стратегії зменшення передачі SARS-CoV-2 на додаток до використання медичними працівниками засобів індивідуального захисту.

Пропонується застосовувати назальні краплі / назальний душ та промивання ротоглотки ПВП-І під час пандемії COVID-19 для обмеження поширення SARS-CoV-2 від пацієнтів до медичних працівників і навпаки. Автори дослідження пропонують не проводити кабінетний ЛОР-огляд, кабінетні ендоскопічні процедури, заплановані хірургічні процедури та інтубації без дезінфекції розчином ПВП-І.

У дослідженні не оцінювали ефективне зниження титрів SARS-CoV-2, але теоретично автори припускають, згідно з результатами попередніх випробувань, що зменшення титрів вірусу може тривати щонайменше протягом 20 хв *in vivo* (Eggers M. et al., 2018; Eggers M. et al., 2015; Kariwa H. et al., 2006). За допомогою рандомізованих контрольованих досліджень необхідно дослідити зниження титрів вірусу, а також тривалість часу, протягом якого антисептик залишається активним. 20 хв після використання ПВП-І має вистачати на проведення обстеження та нетривалих процедур без ризику інфікування. Щодо загального впливу повідон-йоду, то він є безпечним для тих, хто не має протипоказань до його застосування.

Висновки

Ураховуючи попередні докази ефективного використання антисептичного засобу ПВП-І проти SARS-Cov і MERS-Cov для підтримки здорового стану ротової порожнини та лікування орофарингеальних інфекцій, можна вважати доцільним використання 0,5% ПВП-І у медичних працівників та їх пацієнтів із метою зниження ризику поширення захворювання на додаток до рекомендованих заходів, які застосовують під час ведення пацієнтів із COVID-19.

З огляду на вже відомі факти ефективності ПВП-І *in vitro*, дослідники рекомендують цілеспрямоване його застосування *in vivo*. Відсутність небажаних ефектів дає можливість широко застосовувати ПВП-І для зменшення вірусного навантаження в ротоглотці та носовій порожнині.

Khana M.M. et al. Repurposing 0,5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid-19 pandemic. American Journal of Otolaryngology Vol. 41, Issue 5, September-October 2020, 102618.

Переклад з англ. Марії Ільницької



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Ніжний до шкіри,
нещадний до інфекції

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики. 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.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. +380(44) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 420,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA 463510050000026003636466100 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391854
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28(29),
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія».

Код ЄДРПОУ 38391854 П/р UA 463510050000026003636466100

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	420,00
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 37631)		

Підпис платника Дата « » 20 р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Підпис платника Дата « » 20 р.

АНОНС

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»,
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»



27-28 листопада 2020 року

Конференція відбудеться в сучасному цифровому онлайн-форматі.
Початок о 10:00.

Конференцію відкриє пост-президент Світової алергологічної організації (WAO) Ігнаціо Дж. Ансотеджі.

Очікуються виступи експертів з України, Ізраїлю, Італії, Іспанії та Польщі.

Цільова аудиторія: алергологи, дитячі алергологи, дерматологи

Контакти організатора:
Тел.: +38 096 466-85-15
e-mail: info@allergyexpo.com.ua

АНОНС



PROI PRE
BIOTIC

III Міжнародний конгрес
з питань про- та пребіотичної терапії
20 лютого 2021, KIEV UKRAINE

КІЛЬКІСТЬ МІСЦЬ ПО РАНЬОМУ
БРОНЮВАННЮ ОБМЕЖЕНА

Запрошуємо до участі лікарів таких спеціальностей:
педіатрія, терапія та сімейна медицина; гінекологія;
неонатологія; гастроентерологія та дієтологія (доросла й дитяча); алергологія та імунологія; фармакологія та ін.

КОНТАКТИ

Тел.: +38 (099) 018-73-69 (Сніжана)
E-mail: rohzhkina@prostirua.com

Реєстрація за посиланням: <https://bit.ly/2YtDXqn>.

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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





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. Jauregui 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 (біластину) 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'Аква (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**

