



№ 1 (50)
2020 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37631

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Мостовой

**Оптимальна тактика
сімейного лікаря
при загостренні
бронхіальної астми**

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук

Олег Яковенко

**Метастатичне ураження
легень: клінічний випадок
внутрішньопечінкової
холангіокарциноми,
асоційованої з цирозом
та HBV- і HCV-інфекцією**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор
Олександр Дуда

**Коронавірусна інфекція
в Україні: реальна
загроза небезпеки**

Читайте на сторінці **16**



COVID-19

Актуально

**Коронавірусна
хвороба 2019
(COVID-19): стандарти
медичної допомоги**

Читайте на сторінці **17**



WAO-ARIA-GA'LEN

**Консенсусний документ
WAO-ARIA-GA'LEN
з точної молекулярної
алергодіагностики
(PAMD®): перегляд
2020 року**

Читайте на сторінці **3**

Новинка від алергії

Аллегра^{®*}

ПРЕПАРАТ ВІД АЛЕРГІЇ ОСТАНЬОГО ПОКОЛІННЯ



**ДІЙСНО
НЕ СЕДАТИВНИЙ –**
Не виявлено впливу
на концентрацію уваги^{1,2}



рекомендоване
дозування* –
**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ^{1,2}**



ШВИДКА ДІЯ –
починає діяти
протягом 60 хвилин^{1,2}



SANOFI

SAUA.FEX.20.02.0057.

* Маються на увазі зареєстровані в Україні препарати Аллегра[®] 120 мг та Аллегра[®] 180 мг. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра[®] 120 мг. Таблетки, вкриті оболонкою по 120 мг. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. Р.П. МОЗ України №UA/8500/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра[®] 180 мг. Таблетки, вкриті оболонкою по 180 мг. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. Р.П. МОЗ України №UA/8500/01/02 Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.



ALEX² АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля
крові

48 годин
перевірка

на **295** відомих
алергенів

Офіційний представник в Україні
АЛЕКС діагностика
macroarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER

Консенсусний документ WAO-ARIA-GA²LEN з точної молекулярної алергодіагностики (PAMD@): перегляд 2020 року

Відкриття IgE-антитіл у кінці 1960-х рр. дало можливість використовувати їх як специфічний біомаркер для ідентифікації алергічних захворювань (АЗ), зумовлених алергенами довкілля (зазвичай білками). У традиційних тестах на виявлення IgE-антитіл, таких як шкірні прик-тести (ШПТ) та тести на виявлення специфічних IgE (slgE) *in vitro*, використовують неочищені екстракти, отримані з джерела алергену, що містять алергенні та неалергенні молекули. Завдяки застосуванню ДНК-технологій у кінці 1980-х рр. алергенні молекули були описані та клоновані для визначення детермінант різних АЗ [1-4].

Можливість використання алергенних молекул в останнє десятиліття започаткувала нову фазу діагностики [5], яке тепер має назву точної молекулярної алергодіагностики (PAMD@; precision allergy molecular diagnostic applications), це дало змогу поліпшити ведення хворих на АЗ [6]. Раніше таку діагностику називали компонентною або молекулярною алергодіагностикою (КАД і МАД відповідно). Було опубліковано безліч статей щодо PAMD@, в яких йдеться про корисність запровадження цього методу діагностики при веденні пацієнтів з алергією [1]. Таким чином, видається доцільним оновити консенсусний документ WAO-ARIA-GA²LEN щодо PAMD@, який було опубліковано в 2013 р. [2].

Діагностика *in vitro*

Однокомпонентні та багатокомпонентні діагностичні системи

Публікується все більше результатів досліджень різних алергенних молекул або АЗ. Однак пошук клінічно значущих молекул триває, це потрібно для підвищення прогностичної цінності позитивного результату алергодіагностики. Останніми роками наукові та промислові спільноти брали участь у розробці нових реагентів та діагностичних засобів. Сьогодні IgE-антитіла до алергенних молекул можна виявити за допомогою однокомпонентного (один аналіз одного зразка) або багатокомпонентного (велика кількість досліджень одного зразка) тест-аналізатора. Однокомпонентні аналізатори дають можливість проводити точні діагностичні дослідження з алергенними молекулами, відібраними лікарем на основі анамнезу хвороби пацієнта [52]. Багатокомпонентна діагностика має за мету дослідити IgE-відповідь на широкий спектр попередньо відібраних алергенів, що містяться на чіпі, незалежно від клінічного анамнезу. Зокрема, багатокомпонентний аналіз може бути проведений навіть із сухою краплею крові, яку легко транспортувати [53].

Комерційно доступні кілька імунних твердофазних багатокомпонентних тест-аналізаторів: Thermo Fisher ImmunoCAP ISAC (містить 112 алергенів із 51 джерела алергенів [12]); новий ImmunoCAP ISAC112i (містить 112 компонентів із 48 джерел алергенів, де деякі компоненти були видалені — *Hymenoptera*, *Pla* a 2, *Jug* r 2, а інші додані — *Apa* o 3, *Can* f 4, *Can* f 6, *Cor* a 14, *Der* p 23 та *alpha*-Gal); MADx Allergen Explorer (ALEX; містить 282 алергени: 156 екстрактів і 126 компонентів) [54]; мікросмужки Euroline [55]. Велика кількість екстрактів/алергенів із різних класів алергенних джерел надає вичерпну та детальну

інформацію про профіль сенсibilізації пацієнта [54, 56]. Розробляються інші засоби діагностики з використанням спектру антигенів, які, ймовірно, стануть доступними найближчим часом.

Багатокомпонентна алергодіагностика підходить для використання передусім у пацієнтів зі складним профілем сенсibilізації або симптомів. Багатокомпонентна технологія — це консолідований підхід PAMD@ для поліпшення діагностики, прогнозу та відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Хоча такі тест-аналізатори є комерційними продуктами, вони були основою багатьох досліджень. Останніми роками з'явилася велика кількість реагентів для однокомпонентних аналізів, але багатокомпонентні тест-системи були об'єктом як досліджень, так і діагностичних розробок, тому для них є набагато більше реагентів, ніж для однокомпонентних тестів.

Прецизійна (точна, орієнтована на пацієнта) медицина була запроваджена у світі в 2015 р. з ініціативи тодішнього президента США Барака Обами. До цього персоналізована медицина була радше мрією, ніж реальністю. Точна, або персоналізована, медицина — це дисципліна, яка визначає біомаркери певного захворювання в конкретного пацієнта (так званий ендотип), які базуються на особливостях конкретної особи, оцінюються в режимі реального часу і можуть впливати на терапевтичний підхід. Очікується, що точна, або персоналізована, медицина найближчим часом значуще вплине на всі медичні процедури [57], зокрема сприятиме оптимізації підбору пацієнтів і лікувальних процедур, а також розподілу ресурсів і втручань загалом.

Алергія є яскравим прикладом застосування точної медицини, оскільки в багатьох випадках пацієнт може бути описаний на основі наявних клінічних ознак, діагностичних тестів і біомаркерів. Крім того, багато механізмів, що лежать в основі захворювання, докладно відомі, навіть якщо інші ще вивчаються.

На сьогодні терапевтична стратегія, заснована на стандартних лікарських засобах (таких як інгаляційні кортикостероїди, бронхолітики та антигістамінні засоби), суттєво не змінилась, але детальне визначення профілю сенсibilізації дало можливість удосконалити використання АСІТ [58-60]. У цьому контексті АСІТ лишається етіологічним лікуванням, за умови чіткої стандартизації клінічних ознак і діагностичних процедур, проте PAMD@ допомагає оптимізувати її призначення та досягти найкращих результатів, зменшуючи витрати.

Доступні діагностичні засоби

За останній рік багатокомпонентна PAMD@ *in vitro* значно покращилась. Версія ISAC103 була описана в оригінальній консенсусній заяві [2], а в 2011 р. з'явилася вдосконалена версія ISAC, що містила 112 компонентів із 51 джерела алергену.

Незважаючи на успіх аналізаторів ISAC, були виявлені деякі дещо неочікувані перехресні реакції між його компонентами [64]. Наприклад, *nPhl* p 4 (високоглікований білок) може зв'язуватися з IgE, специфічними до перехресно-реагуючих вуглеводних детермінант (cross-reactive carbohydrate determinants, CCD), і рівень IgE до віциліноподібного білка волоського горіха *nJug* r 2 також може бути підвищений у пацієнтів, сенсibilізованих до CCD [64]. З цієї причини слід ретельно оцінювати реальну клінічну значимість позитивного результату *nJug* r 2 з урахуванням результатів дослідження з іншими компонентами, а також клінічних даних.

Нещодавно компанією MADx у Відні (Австрія) був розроблений ALEX (Allergen Explorer), який являє собою набір алергенів, нанесений на твердій фазі за допомогою наночастинок. ALEX містить 282 реагенти (156 екстрактів алергенів і 126 рекомбінантних або високоочищених молекул).

Довідка 3У

На сьогодні в Україні та у світі вже доступна модифікація ALEX2®, що включає 292 алергени і загальний сироватковий IgE; зменшена кількість екстрактів алергенів — 117 (39%), натомість збільшена кількість алергенних компонентів — 178 (61%).

Цей чіп відповідає діагностиці другого (представлена екстрактами алергенів) і третього (представлена окремими молекулами) рівнів, а результати ALEX добре співвідносяться з результатами ISAC [54,73]. За допомогою цього мікрочіпа можна визначати профіль IgE до «цілих» алергенів, а також рекомбінантних або очищених алергенних білків. Таким чином, аналіз має дві особливості: він може відповідати стратегії діагностики алергії знизу вгору, коли спочатку проводять дослідження з ізольованими алергенами [74]; він надає розширений профіль IgE, що відповідає підходам персоналізованої медицини [59]. Указаний підхід потребує максимально точного визначення фенотипу пацієнта для встановлення його ендотипу [75], формулювання точного діагнозу й призначення відповідного лікування.

Ураховуючи наявність численних алергенів і компонентів та складність інтерпретації результатів (принаймні для неспеціалістів із молекулярної алергології), до ALEX додається нова версія експертної системи Allergenius, яка була спочатку розроблена для інтерпретації результатів ISAC [74, 76]. Напевне, найбільшою цінністю ALEX є наявність інгібітора CCD, який пригнічує клінічно незначущу перехресну сенсibilізацію та безпосередньо впливає на первинну інформацію про сенсibilізацію [54].

Пацієнти, які найімовірніше матимуть перевагу від PAMD@

Є загальна думка, що PAMD@ буде корисною в пацієнтів із полісенсibilізацією. До таких належать пацієнти з респіраторною сенсibilізацією до великої кількості родин алергенів, а також хворі на перехресний пилково-харчовий та інгаляційно-харчовий синдроми. Ще одними показаннями для застосування PAMD@ є харчова алергія та синдром ентероколіту, індукованого харчовим протеїном [84-86], оскільки зараз можна визначити індивідуальний профіль IgE-сенсibilізації, аналізуючи окремі алергенні молекули замість алергенних екстрактів.

Алергени, які зазвичай використовують для PAMD@, можуть бути рекомбінантними чи очищеними нативними, а рівень slgE в сироватці крові можуть виявляти за допомогою однокомпонентних або багатокомпонентних аналізаторів. Щоби правильно обрати тест, фахівець має врахувати декілька факторів: мету проведення PAMD@ (наприклад, АСІТ респіраторних захворювань, латексна алергія, харчова алергія, перехресні реакції між харчовими та інгаляційними алергенами), складність клінічного випадку та наявність засобів молекулярної діагностики. Складні випадки, зокрема полісенсibilізація до респіраторних і харчових алергенів та ідіопатична анафілаксія, вивчають переважно за допомогою багатокомпонентних аналізаторів [87].

Багатокомпонентні дослідження, проведені на початку життя — у педіатричній популяції, вважаються корисними для прогнозування ризику розвитку АЗ у майбутньому [88-90].

Клініцисти мають бути адекватно навченими, знати основні родини білків-алергенів та розуміти особливості PAMD@. Так, багатокомпонентні тести можуть надавати складні результати, і лікар має бути обізнаним щодо результатів, які можуть бути отримані в ході кожного типу аналізу. Слід упроваджувати освітні програми як щодо використання, так і щодо інтерпретації результатів тестів PAMD@ [76].

Багатокомпонентні аналізатори дають можливість проводити

Продовження на стор. 4.

Консенсусний документ WAO-ARIA-GA²LEN з точної молекулярної алергодіагностики (PAMD@): перегляд 2020 року

Продовження. Початок на стор. 3.

тестування з більш як 100 молекулами одночасно, використовуючи дуже маленьку кількість сироватки, при цьому на результати не впливають високі рівні загальних IgE. Є підстави вважати, що в разі необхідності дослідження більш як 12 або 13 sIgE багатокомпонентний аналіз рентабельніший за однокомпонентну діагностику і тому є пріоритетним [91].

Оцінка ризику та PAMD@

PAMD@ за певних обставин може підвищити точність діагностики алергії [3]. У пацієнтів з алергією молекулярний підхід є доцільним для оцінки:

- ризику можливих алергічних реакцій, які залежать від індивідуального алергічного (клінічного) профілю сенсibilізації;
- наявності невідомих потенційних чинників (тобто наявності sIgE проти алергенних молекул, що корелюють із високим ризиком алергічних реакцій).

Інтерпретація тестів PAMD@

Інтерпретація тестів PAMD@ може виявитися складним завданням навіть для досвідченого та навченого алерголога. Інтерпретуючи результати, треба враховувати деякі важливі умови [3].

Визначення рівнів sIgE в сироватці крові до окремих алергенів виявляє сенсibilізацію, а НЕ алергію

Виявлення sIgE, асоційованих із мастоцитами (ШПТ) або в сироватці крові, виявляє сенсibilізацію – стан, необхідний, але недостатній для встановлення остаточного діагнозу IgE-опосередкованої алергії. Для встановлення причетності сенсibilізувального агента до розвитку симптомів

(алергії) необхідно ретельно оцінювати клінічний анамнез і, за необхідності, проводити провокаційні проби. Підвищення рівнів IgE за відсутності в анамнезі алергічних симптомів або в разі негативних результатів провокаційних проб слід вважати клінічно незначущим [264].

PAMD@ і традиційні тести доповнюють один одного

Молекулярний аналіз IgE алергенів потрібно розглядати не як альтернативу дослідженням із використанням екстрактів алергенів, а як доповнення до них [265]. Інтерпретація розбіжностей між двома підходами всебічно розглядалася в останніх публікаціях (див. панель) [121, 122, 266].

Коли виявляють sIgE до екстракту алергену, але вони відсутні до його окремих молекул, клініцист має розглянути можливість того, що молекули екстракту, відповідальні за сенсibilізацію, не були включені до молекулярного аналізу. Також у випадках невідповідності результатів слід урахувати чутливість методів. Зауважте, що однокомпонентні дослідження мають перевагу в порівнянні з багатокомпонентними в разі низьких рівнів загального IgE або рівнів sIgE в сироватці крові 0,1-1 kUA/L [12]. Наявність контамінантів з інших джерел (наприклад, молекули HDM в екстрактах собак) також може впливати на надійність результатів тесту [267].

Якщо виявляють sIgE до екстракту алергену, але їх відсутність до його компонентів, треба виключити сенсibilізацію до міnorних алергенів або CCD-детермінант, що відповідають за перехресну сенсibilізацію.

Слід пам'ятати, що не всі алергени даного алергенного джерела доступні для виявлення sIgE або описані. Перелік важливих алергенних молекул, клонованих або очищених і запроваджених для діагностичних цілей, хоча й швидко збільшується, лишається неповним [74]. Нові значущі алергенні молекули, такі як Der p 23 для Dermatophagoides pteronyssinus [268] і Pru p 7 [269] для персика, були виявлені та стали доступними як діагностичні тести знедавна.

І навпаки, коли до екстракту алергену sIgE не виявляють, але є сенсibilізація до будь-якої з його окремих молекул, слід урахувати, що сенсibilізувальні компоненти можуть бути відсутніми в екстракті або міститись у незначній кількості. Іноді ці розбіжності є кількісними; рівень sIgE до екстракту алергену нижчий, ніж до окремих алергенів, якщо вони містяться в екстракті в незначній кількості.

3. Інтерпретація результатів на основі джерела компонентів алергену

Хоча рекомбінантні алергени, експресовані в Escherichia coli, є слабо глікованими, природні очищені алергени містять ті самі цукри, що і їхні природні аналоги [270]. Високогліковані алергени індують вироблення sIgE проти вуглеводного компоненту (CCD), який може спричинити перехресну реактивність. В ImmunoCAP ISAC у натуральному очищеному вигляді є 6 високоглікованих алергенів: волосський горіх pJug r 2, свинорій пальчастий nCyn d 1, тимофіївка nPhl p 4, кедр японський nCry j 1, арізонський кипарис nCup a 1 і платан nPla 1 2 [271]. Неможливо визначити, чи IgE до цих 6 компонентів продуковані до білка чи вуглеводного бічного ланцюга, тому важливим є виключення наявності sIgE до CCD, особливо коли бракує інших маркерів справжньої сенсibilізації до цього джерела [64]. Необхідно зазначити, що маркер CCD MUXF3 в ISAC видається менш чутливим, ніж той самий тест у ImmunoCAP, і вказує на необхідність пошуку кращого маркера CCD-сенсibilізації [76]. Мікрочіпи ALEX містять інгібітор CCD для подолання цієї проблеми.

4. Інтерпретація на основі місцевих молекулярних профілів

Профілі сенсibilізації різняться залежно від географічного району. Знання алергологом місцевої молекулярної епідеміології має важливе значення для вибору компонентів для тестування у відповідній популяції та правильної інтерпретації результатів. Наприклад, Ole e 1 міг бути маркером справжньої сенсibilізації до пилюки оливи на півдні Іспанії, але є маркером справжньої сенсibilізації до ясеня на півночі Франції. Показано, що зміни навколишнього середовища людини можуть змінювати

профіль сенсibilізації до специфічних алергенів.

5. Інтерпретація неочікуваних результатів

Створення широкого профілю IgE-сенсibilізації є одночасно і перевагою багатокомпонентного аналізу, і одним з його головних підводних каменів, оскільки виявлення IgE до неочікуваних алергенів іноді може збивати клініциста з пантелику за відсутності відповідного анамнезу хвороби. Це може мати місце в разі алергії на отруту комах [273]. Через велику поширеність сенсibilізації до отрути комах, яка спостерігається в майже 15% населення, неспецифічний скринінг призведе до появи безлічі клінічно незначущих результатів і може спричинити занепокоєння в пацієнтів і їхніх лікарів. Наразі немає вказівок щодо ефективного ведення таких випадків, але видається доцільним чинити так само, як і в разі іншої клінічно незначущої сенсibilізації до харчових або респіраторних алергенів, виявлених за допомогою традиційних методів, таких як ШПТ, які не потребують втручання: вести спостереження за пацієнтом, щоб виявити можливі майбутні реакції.

Позитивним є те, що виявлення безсимптомної сенсibilізації може дати алергологу можливість дослідити інші види гіперчутливості та попередити пацієнта про можливі ризики [274]. У разі виявлення сенсibilізації до алергенів, відповідальних за перехресну алергію до пилюкових і харчових алергенів, клініцист має повторно розпитати пацієнта про наявність симптомів при споживанні продуктів, що містять ці алергени, але наявність сенсibilізації як такої не потребує застосування елімінаційних заходів [275]. Елімінаційну дієту рекомендують лише тоді, коли харчова алергія внаслідок перехресних реакцій підтверджується конкретними даними анамнезу або клінічного спостереження після оральних провокаційних проб [41].

6. Визначення маркерів низького або високого ризику та комбінацій компонентів, пов'язаних із різними фенотипами ризику

Як правило, алергени, що є стійкими до нагрівання й травлення, наприклад білки запасу насіння або LTP (неспецифічні білки – переносники ліпідів), спричинюють тяжчі алергічні реакції; запропоновано використовувати як маркери тяжких реакцій. Знову-таки, значущість кожного маркера тяжкості змінюватиметься залежно від місцевих молекулярних профілів. На противагу цьому гомологи Bet v 1-гомологів і профілі є лабільними алергенами, які зазвичай індують локальні симптоми, такі як оральний алергічний синдром, і були запропоновані для використання як маркери легких реакцій. Однак клініцист має знати, що з цього правила можуть бути винятки в ситуаціях, коли використовуються велика кількість алергенів, наявні кофактори або в регіонах зі значною експозицією пилюки. Прикладом цього є тяжкі анафілактичні реакції в пацієнтів із моносенсibilізацією до Bet v 1-гомологів у разі споживання яблучного соку після фізичного навантаження [96] або тяжкі реакції в пацієнтів із моносенсibilізацією до профіліну в районах із надмірною експозицією пилюки [97]. Також повідомлялося, що пацієнти з високими рівнями sIgE до Bet v 1 часто страждали на оральний харчовий синдром [276].

Панель

Інтерпретація невідповідностей між результатами досліджень рівнів IgE з використанням екстрактів алергенів і молекул алергенів

1. Позитивний результат на sIgE з екстрактами цільного алергену та негативний – з його компонентами.

Можливі пояснення:

- sIgE сироватки крові зв'язуються з молекулами екстракту, які не були включені в молекулярний аналіз;
- sIgE сироватки крові зв'язуються тільки з високо перехресно-реагуючими або міnorними алергенними молекулами чи детермінантами CCD. За підозри перевірте також наявність компонентів інших джерел алергенів, які можуть слугувати репрезентативними маркерами підозрюваного (перехресно-реагуючого) джерела алергенів;
- чутливість молекулярного аналізу аналітично менша, ніж дослідження на основі екстракту алергенів;
- забруднення з іншого джерела вплинуло на результат (хибнопозитивний).

2. Позитивний результат sIgE до молекул і негативний – з екстрактами відповідного цільного алергену

Можливі пояснення:

- sIgE сироватки крові зв'язуються з досліджуваними молекулами, які відсутні або містяться в незначній кількості в екстракті;
- чутливість дослідження з екстрактами алергенів аналітично менша, ніж молекулярний аналіз;
- хибнонегативний результат через целюлозу ImmunoCAP в реакціях з CCD+.

Інформаційні технології для підтримки
PAMD@

Результати визначення рівнів IgE, як з екстрактами, так і з компонентами, можна класифікувати як первинні або такі, що спричинені перехресною сенсibilізацією. Деякі алергени вважають переважно первинними, тоді як інші розглядають переважно як паналергени, що спричинюють перехресну сенсibilізацію. IgE-сенсibilізація не є синонімом алергії, і суттєво підвищені рівні IgE можуть виявлятися в осіб без клінічних проявів алергії. Така «невинна» сенсibilізація є поширеною. Деякі алергени майже завжди є клінічно значущими (наприклад, Ves V 5), а деякі майже завжди не мають клінічного значення (наприклад, CCD), але багато алергенів можуть асоціюватися з високими рівнями IgE з клінічною симптоматикою або без неї. Таким чином, украй важливо під час інтерпретації результатів досліджень із численними алергенами намагатися розрізнити клінічно неважливу та клінічно значущу перехресну реактивність.

Багатокомпонентна діагностика з використанням мікрочіпів з алергенами дає можливість проводити оцінку з більш як 100 різними компонентами, що є джерелами інгаляційних, харчових алергенів, алергенів латексу та *Hymenoptera*. Кількість взаємодій між різними компонентами може бути надзвичайно високою, тому інтерпретація результатів – складною. У 112-компонентній версії виробники ImmunoCAP ISAC вдосконалили інтерпретацію результатів компонентів за допомогою програмного забезпечення Хрplain, яке упорядковує компоненти за родинами та надає відповідну інформацію для інтерпретації результатів. Інший комерційно доступний аналізатор – ALEX від MADx надає посилання на спеціалізовану експертну систему [76]. Використання інструментів штучного інтелекту дало нові можливості для інтерпретації результатів і запровадило нові концепції діагностичного підходу. Дійсно, спектри алергенів на мікрочіпах видаються дещо завеликими, наприклад кількість профілів і LTR здається більшою, ніж необхідно. Сенсibilізація до багатьох гомологічних компонентів може бути більш показовою щодо клінічно значущої алергії, ніж сенсibilізації лише до декількох. За цим принципом можна використовувати емпіричне правило: якщо позитивні результати виявляються до >40% компонентів даної родини, пацієнта можна вважати сенсibilізованим до цієї родини гомологічних молекул. Також експертні системи можуть ідентифікувати первинний сенсibilізатор родини гомологічних компонентів як член, до якого виявлені найвищі рівні IgE. У разі ALEX наявність в одному аналізаторі як цільних екстрактів алергенів, так і компонентів, а також більша кількість доступних алергенів знижують ризик розбіжностей.

Молекулярна діагностика та АСІТ

PAMD@ є корисним інструментом для диференціювання клінічно значущих і/або первинних сенсibilізацій від перехресної сенсibilізації в пацієнтів із полісенсibilізацією тоді, коли за допомогою традиційних діагностичних тестів і анамнезу хвороби не вдається визначити відповідний алерген(и) для проведення АСІТ. АСІТ – це високовартісне і трудомістке лікування (3-5 років), яке потребує суворого комплаєнсу. Ця діагностика передбачає підшкірне або сублінгвальне введення екстракту алергену (алергенів), що спричинює клінічні симптоми; завдяки цьому формується толерантність

і зменшується інтенсивність симптомів та потреба в прийомі лікарських засобів після впливу алергену [2, 283, 284]. Толерантність досягається за допомогою складних імунних механізмів за участю як гуморального, так і клітинного імунітету [285-287].

Для призначення АСІТ необхідний точний етіологічний діагноз і точно ідентифікований причинний алерген. Зазвичай для виявлення відповідних алергенів достатньо детального анамнезу хвороби та стандартного тестування на IgE з екстрактами алергенів (ШПТ і/або дослідження на sIgE *in vitro*) [267, 288, 289]. Це особливо стосується алергії на рослини з чітко визначеними сезонами пилювання, які не мають «перехресчуватися», так що симптоми можна легко пов'язати із сезоном. Однак діагностика ускладнюється, коли в пацієнта при проведенні традиційних діагностичних тестів (на основі екстрактів алергену) виявляють полісенсibilізацію, а анамнез хвороби та історія впливу алергенів не дають можливості чітко визначити відповідний алерген(и). Це може спостерігатись у доволі великій частці пацієнтів [290, 291]. У таких випадках у США вакцину для АСІТ готують шляхом змішування всіх алергенів, до яких було отримано позитивні результати [292]. Змішування численних алергенів забезпечує досягнення клінічної ефективності, однак у разі розвитку побічних явищ стає неможливим виявити причинний алерген [293].

Більшість комерційних екстрактів алергенів, що застосовують для АСІТ, стандартизовані за мажорними (основними) алергенами, але міnorні (другорядні) алергени містяться в мінімальних або непостійних кількостях [295, 296]. Успіх АСІТ є дозозалежним; отже, можна припустити, що терапевтичний успіх визначається концентрацією алергенів, до яких сенсibilізований пацієнт, і в пацієнта із сенсibilізацією до міnorних алергенів АСІТ може виявитись неефективною. Необхідні точні методи дослідження для встановлення точного молекулярного складу екстрактів для АСІТ на основі профілю сенсibilізації пацієнта (персоналізований підхід).

Кількість літературних даних щодо практичної ролі PAMD@ у призначенні АСІТ швидко збільшується; це передбачали приблизно 10 років тому [297]. Ще одне цікаве та інноваційне використання молекулярного аналізу – моніторування АСІТ. Дійсно, було помічено [320], що за допомогою МАД у ході АСІТ можна слідкувати за розвитком алерген-специфічної IgG-відповіді як на алерген, що входить до складу вакцини для АСІТ, так і на перехресно-реагуючі алергени. Таке застосування методу може бути універсальним інструментом моніторингу імунологічних ефектів АСІТ, що забезпечить кращий контроль лікування та поліпшить розуміння позитивних і негативних терапевтичних результатів.

Отже, PAMD@, безумовно, сприяє оптимізації призначення АСІТ окремим пацієнтам, особливо коли профіль полісенсibilізації, отриманий за допомогою стандартних діагностичних тестів, важко інтерпретувати [312, 324-327].

Ignacio J. Ansoateguia et al. «A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020»

Реферативний огляд і переклад з англ.
Євгенії Канівець, Анни Артюх

Повну версію дивіться на сайті:
<https://www.worldallergyorganizationjournal.org>



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ 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, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- Л.О. Яшина**, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

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

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку: березень 2020
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м.Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50
Замовлення № 0169
Загальний наклад 15 000 прим.

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

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

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

Yu Chen, Qianyun Liu, State Key Laboratory of Virology, Modern Virology Research Center, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan;
Deyin Guo, Center for Infection and Immunity Study, School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Китай

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез*

Коронавіруси (CoV) відіграють значущу роль як збудники хвороб людини та хребетних тварин. Вони можуть уражати дихальний і травний тракт, печінку та центральну нервову систему людини, худоби, птахів, кажанів, мишей та інших диких тварин. Спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome; SARS) у 2002-2003 рр. і Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome; MERS) у 2012 р. продемонстрували можливість передачі нових CoV від тварини до людини та від людини до людини.

Спалах незвичної пневмонії в Ухані, що почався в грудні 2019 р., привернув величезну увагу всього світу. Китайський уряд і дослідники вживають швидких заходів для контролю спалаху та проведення етіологічних досліджень. Збудник загадкової пневмонії був визначений як новий коронавірус (nCoV) за допомогою глибокого секвенування та етіологічних досліджень принаймні 5 незалежними лабораторіями Китаю (www.virological.org та www.gisaid.org). 12 січня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) тимчасово назвала його новим коронавірусом 2019 року (2019-nCoV) (11 лютого 2020 р. ВООЗ визначилася з офіційною назвою – COVID-19, що є скороченням від Coronavirus disease. – Прим. ред.).

Спороадичне виникнення нових типів CoV і зумовлених ними спалахів нагадують, що CoV становить серйозну глобальну загрозу для здоров'я. Дуже ймовірно, що у зв'язку зі змінами клімату, екології, а також збільшенням взаємодії людини з тваринами нові спалахи цієї інфекції неминучі. Таким чином, виникає нагальна потреба в розробці ефективних методів терапії та профілактики CoV-інфекції.

Структура вірусного геному та реплікація

CoV належить до підродини *Coronavirinae* родини *Coronaviridae* порядку *Nidovirales*. До цієї підродини належать 4 роди: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* і *Deltacoronavirus*. Геном CoV являє собою одноланцюгову позитивну РНК (+ssRNA) (~30 тис пар нуклеотидів; т.п.н.) з 5'-метильованим кепом і 3'-полі-А-хвостом. Геномна РНК виступає матрицею для прямої трансляції поліпротеїну 1a/1ab (pp1a/pp1ab), який кодує неструктурні білки (nsr), що утворюють реплікаційно-транскрипційний комплекс (RTC) у везикулах, утворених двошаровою мембраною. Далі за допомогою RTC шляхом переривчастої транскрипції синтезується вкладений набір субгеномних РНК (сгРНК). Ці субгеномні месенджерні РНК (мРНК) мають спільні 5'-лідерні та 3'-термінальні послідовності. Припинення транскрипції та формування лідерної РНК відбувається на регуляторних послідовностях транскрипції, розташованих між відкритими рамками читання (open reading frames; ORF). Ці мінус-ланцюги РНК слугують шаблонами для утворення субгеномних мРНК.

Геном і субгеноми типового CoV містять щонайменше 6 ORF. Перші ORF (ORF1a/b) становлять приблизно дві третини довжини геному, кодує 16 неструктурних білків (nsr1-16), за винятком гаммакоронавірусу, в якого nsr1 відсутній. Між ORF1a і ORF1b є -1 зсув рамки читання, що забезпечує утворення двох поліпептидів: pp1a та pp1ab. З цих поліпептидів під впливом вірусної хімотрипсिनоподібної протеази (3CLpro) або основної протеази (Mpro) та однієї або двох папаїноподібних протеаз утворюються 16 неструктурних білків. Інші ORF, що займають третину геному біля 3'-кінця, кодує щонайменше 4 основні структурні

білки: шип (S), мембрану (M), оболонку (E) та нуклеокапсидні білки (N). Крім цих 4 основних структурних білків різні CoV кодує спеціальні структурні та допоміжні білки, такі як HE, 3a/b, 4a/b. Усі структурні та допоміжні білки утворюються за допомогою трансляції з сгРНК.

Вирівнювання геномної послідовності різних CoV демонструє 58% ідентичність на ділянці, що кодує nsr, 43% ідентичність на ділянці кодування структурних білків і 54% – на рівні всього геному, що свідчить про те, що nsr є консервативнішими, а структурні білки – різноманітнішими, бо мають адаптуватися до нових хазяїв. Оскільки частота мутацій під час реплікації РНК-умісних вірусів значно вища, ніж ДНК-умісних, довжина геному РНК-умісних вірусів зазвичай становить менше ніж 10 т.п.н. Однак довжина геному CoV набагато більша, приблизно 30 т.п.н., у порівнянні з найвідомішими РНК-умісними вірусами. Підтримання такої довжини геному CoV може здійснюватися завдяки особливим властивостям RTC, який містить ферменти, що забезпечують процесинг РНК, зокрема 3'-5'-екзорибонуклеазу nsr14.

Екзорибонуклеаза 3'-5' є унікальною для CoV і не виявляється в інших РНК-умісних вірусах. Вона, ймовірно, забезпечує корекційну функцію RTC. Аналіз послідовності показує, що 2019-nCoV має типову структуру геному і належить до кластеру бета-коронавірусів, до якого належать CoV кажанів – Bat-SARS-like (SL)–ZC45, Bat-SL ZXC21, – а також SARS-CoV і MERS-CoV. Виходячи з філогенетичного дерева CoV, 2019 nCoV тісніше пов'язаний із Bat-SL-CoV ZC45 і Bat-SL-CoV ZXC21 та більш віддалено – із SARS-CoV.

Роль неструктурних і структурних білків у реплікації CoV

Більшість nsr1-16 беруть участь у реплікації CoV. Однак функції деяких nsr невідомі або вивчені недостатньо.

Основними для збирання віріонів та інфікування є 4 структурні білки. Гомотримери білків S утворюють на поверхні вірусу шипи і відповідають за приєднання до рецепторів хазяїна. М-білок має три трансмембранні домени, відповідає за форму віріону, сприяє формуванню вигинів мембрани та утворює зв'язки з нуклеокапсидом. Білок Е бере участь у збиранні та виході вірусу, а також у патогенезі вірусної інфекції. Білок N має два домени, обидва з яких за допомогою різних механізмів можуть зв'язувати геном вірусної РНК. Повідомляють, що N-білок може зв'язуватися з nsr3, сприяючи приєднанню геному до RTC і упакування інкапсидованого геному у віріони. Білок N також є антагоністом інтерферону (INF) і репресором інтерференції РНК, що, очевидно, є сприятливим для реплікації вірусу.

Різнорозмірність патогенезу CoV-інфекції

Різні CoV мають різнорозмірний спектр хазяїв і тропні до різних тканин. Зазвичай альфа-коронавіруси та бета-коронавіруси

Вірус	Рід	Хазяїн	Симптоми
CoV-229E людини	Альфа-коронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
CoV-NL63 людини	Альфа-коронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
PRCV/ISU-1	Альфа-коронавіруси	Свиня	Нетяжке ГРЗ
TGEV/PUR46-MAD	Альфа-коронавіруси	Свиня	Діарея зі 100% летальністю в поросят віком до 2 тиж
PEDV/ZJU-G1-2013	Альфа-коронавіруси	Свиня	Тяжка водяниста діарея
SeACoV-CH/GD-01	Альфа-коронавіруси	Свиня	Тяжка гостра діарея та гостре блювання
CoV/TU336/F/2008 собак	Альфа-коронавіруси	Собака	Помірні; діарея
Ізолят коронавірусу верблюдів / Riyadh	Альфа-коронавіруси	Верблюд	Відсутні
Вірус інфекційного перитоніту котів	Альфа-коронавіруси	Кіт	Лихоманка, васкуліти, серозити з випотом або без
CoV-HKU1 людини	Бета-коронавіруси	Людина	Пневмонія
CoV-OC43 людини	Бета-коронавіруси	Людина	Нетяжке ГРЗ
SARS-CoV	Бета-коронавіруси	Людина	Гострий тяжкий респіраторний синдром, летальність 10%
MERS-CoV	Бета-коронавіруси	Людина	Гострий тяжкий респіраторний синдром, летальність 37%
CoV/ENT великої рогатої худоби	Бета-коронавіруси	Корова	Діарея
CoV/Obihiro12-1 коней	Бета-коронавіруси	Кінь	Лихоманка, анорексія, лейкопенія
MHV-A59	Бета-коронавіруси	Миша	Гостра пневмонія, тяжке ураження легень
CoV/SW1 білуги	Гамма-коронавіруси	Кит	Захворювання легень, термінальна гостра печінкова недостатність
IBV	Гамма-коронавіруси	Курка	Тяжке ГРЗ
HKU11 соловейка	Дельта-коронавіруси	Соловейко	ГРЗ (виявляли під час дослідження померлих диких птахів)
HKU17 горобця	Дельта-коронавіруси	Горобець	ГРЗ (виявляли під час дослідження померлих диких птахів)

вважають ссавців. Гамма-коронавіруси та дельта-коронавіруси – птахів і риб, але деякі з них можуть вражати і ссавців. До 2019 р. було відомо лише 6 CoV, здатних інфікувати людину та спричинювати респіраторні захворювання.

НCoV-229E, НCoV-OC43, НCoV-NL63 і HKU1 спричинюють легкі захворювання верхніх дихальних шляхів, у рідкісних випадках деякі з них можуть спричинювати тяжку інфекцію в немовлят, дітей молодшого та осіб похилого віку. SARS-CoV і MERS-CoV можуть вражати нижні дихальні шляхи та спричинювати тяжкий респіраторний синдром людини. Деякі CoV можуть вражати худобу, птахів, кажанів, мишей, китів і багатьох інших диких тварин, що може зумовлювати значні економічні втрати. Наприклад, у 2016 р. CoV кажанів HKU2, пов'язаний із синдромом гострої діареї свиней, спричинив масштабний спалах смертельного захворювання у Південному Китаї. Загибло понад 24 тис поросят. Це перший документально підтверджений випадок поширення CoV кажанів, що спричинив тяжкі захворювання в худобі.

Новий CoV, 2019-nCoV, який на основі аналізу послідовності відносять до бета-коронавірусів, також може вражати нижні дихальні шляхи та спричинювати пневмонію в людини, але, очевидно, з легшим перебігом, ніж у випадку SARS і MERS.

Спочатку багато хворих мали прямий чи опосередкований зв'язок з оптовим ринком морепродуктів Huanan у м. Ухань, який, як вважають, є початковим місцем спалаху 2019 року. Однак передача 2019-nCoV від риб до людини малоймовірна. 2019-nCoV і CoV білуги – Beluga Whale CoV/SW1 – належать до різних родів і, очевидно, мають різний спектр хазяїв. Оскільки ринок морепродуктів в Ухані продає й інших тварин, природного хазяїна 2019-nCoV ще належить ідентифікувати.

У зв'язку з можливістю передачі вірусу від тварини до людини слід постійно контролювати CoV-інфекцію серед свійської худоби та інших тварин, у тому числі кажанів

і диких тварин, що продаються на ринку. Крім того, з'являється все більше свідчень, що 2019-nCoV передається від людини до людини, оскільки інфекція розвивається в людей, які не відвідували Ухань, але мали тісний контакт із членами сім'ї, які відвідали і були інфіковані (www.cctv.com).

Основні патогенні CoV наведено в таблиці.

Лікування та профілактика

На сьогодні немає специфічної противірусної терапії CoV-інфекції, основні методи лікування – підтримувальні. Рекombінантний інтерферон із рибавірином виявляє обмежений ефект проти CoV. Після епідемії SARS і MERS були спрямовані великі зусилля на розробку нових противірусних препаратів, які б діяли на протеази, полімерази, метилтрансферази та білки злиття CoV, проте жоден із них не продемонстрував ефективність у клінічних випробуваннях. Запропоновані для застосування плазма та антитіла отримані від реконвалесцентів.

Крім того, розроблено вакцини з використанням інактивованих вірусів, живих атену-йованих вірусів, вакцини на основі вірусних векторів, субдинічні вакцини, з використанням рекombінантних білків і ДНК, але дотепер їх досліджували лише на тваринах.

У зв'язку з відсутністю ефективної терапії та вакцини нині найкращими заходами є контроль джерел інфекції, рання діагностика, звітність, ізоляція, підтримувальне лікування та своєчасне інформування про епідемію задля уникнення зайвої паніки. Засоби особистої профілактики – належна гігієна, правильно підігнана маска, вентиляція та уникнення місць скупчення людей – допоможуть запобігти зараженню CoV.

Chen Y. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92:418-423.

Реферативний огляд підготувала
Євгенія Канівець

Повна версія статті на сайті:
<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10969071>

*Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, № 1 (122), 2020 р.

З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Консенсусний документ WAO-ARIA-GA²LEN з точної молекулярної алергодіагностики (PAMD@): перегляд 2020 року

Ignacio J. Ansotegua, Giovanni Meliolib, GiorgioWalter Canonicab та ін. 3-5

Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнта з алергопатологією: фокус на комплаєнс лікування та якість життя 8-9

Санофі допомагає українцям подолати алергію 21

Левоецетиризин – золотий стандарт лікування гострої та хронічної кропив'янки 24-25

Місце антагоністів лейкотрієнів у лікуванні алергічних захворювань 27

Порівняльна ефективність левоцетиризину та дезлоратадину в пацієнтів з алергічним ринітом, асоційованим із сенсibiliзацією на пилок кедра: рандомізоване подвійне сліпе дослідження

Syuji Yonekura, Yoshitaka Okamoto, Daiju Sakurai, Tomohisa Iinuma та ін. 30

Біластин: постійний супутник лікування алергії

M.K. Church, M. Tiongco-Rectob, E. Ridoloc, Z. Novak 33-34

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез

Yu Chen, Qianyun Liu, Deyin Guo 6

Фитотерапия острого бронхита с позиций доказательной медицины. 13

Оптимальна тактика сімейного лікаря при загостренні бронхіальної астми

Ю.М. Мостовой 14-15

Коронавірусна інфекція в Україні: реальна загроза небезпеки 16

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19): стандарти медичної допомоги 17

Додатки до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)» 18-20

Коронавірусна інфекція (COVID-2019): останні новини 22-23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Метастатичне ураження легень: клінічний випадок внутрішньопечінкової холангіокарциноми, асоційованої з цирозом та HBV- і HCV-інфекцією

О.О. Яковенко, Р.С. Морочковський, С.Л. Гріфф 10-12

Перехрест бронхіальна астма / хронічне обструктивне захворювання легень

August Generoso, John Oppenheimer 28-29

Небезпечний вейпінг: рекомендації CDC щодо менеджменту захворювань, спричинених використанням електронних сигарет 31-32

Новинка від алергії

Аллегра®*
ПРЕПАРАТ ВІД АЛЕРГІЇ
ОСТАННЬОГО ПОКОЛІННЯ



ДІЙСНО НЕ СЕДАТИВНИЙ –
Не виявлено впливу на концентрацію уваги^{1,2}



рекомендоване дозування* –
1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ^{1,2}



ШВИДКА ДІЯ –
починає діяти протягом 60 хвилин^{1,2}



SAUA.FEX.20.02.0057.

* Маються на увазі зареєстровані в Україні препарати Аллегра® 120мг та Аллегра® 180мг. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра® 120 мг. Таблетки, вкриті оболонкою по 120 мг. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. Р.П. МОЗ України №UA/8500/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Аллегра® 180 мг. Таблетки, вкриті оболонкою по 180 мг. Наказ МОЗ України №297 від 05.02.2019. Р.П. МОЗ України №UA/8500/01/02 Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.

РЕЗОЛЮЦІЯ

Резолюція конференції
«Інновації в алергології та імунології»
(5-6 грудня, 2019, м. Львів)

Загальним рішенням конференції, в якій взяли участь 450 лікарів, науковців, представників громадських організацій, після всебічного обговорення була прийнята відкритим голосуванням наступна резолюція:

- ✓ Звернутися до міністра охорони здоров'я України з проханням відокремити в навчальному плані підготовки спеціалістів галузі 22 – Охорона здоров'я – викладання предмету «Клінічна імунологія та алергологія» з визначенням обсягу викладання не менше 3 кредитів.
- ✓ Запропонувати Національній службі здоров'я України (НСЗУ) передбачити на рівні спеціалізованої допомоги функціонування спеціальності «Клінічна імунологія» не в розділі «Інше», а у вигляді окремої, як то зроблено для спеціальності «Алергологія».
- ✓ Звернутися до парламентського комітету ВР України з охорони здоров'я з пропозиціями щодо проекту Закону України про лікарське самоврядування, зокрема:
 - визначити, що проект закону не відповідає його основній меті та містить корупційні ризики;
 - переглянути джерела фінансування лікарського самоврядування, передбачивши внесення окремого рядка фінансування в кошторисі МОЗ України або передбачивши іншу статтю бюджету;
 - весь проект закону не демонструє «медикоцентричність», навпаки, складається враження про додатковий «каральний» орган;
 - пропонуємо виключити термін «дисциплінарний», замінивши його на «етичний»;
 - жодна зі статей проекту не передбачає захисту медичного працівника від булінгу, дискримінації, переслідувань, свавілля адміністрації тощо;
 - пропонується включити статтю щодо захисту професійної репутації лікаря, його честі та гідності, можливість юридичного супроводу діяльності лікаря;
 - не передбачена діяльність самоврядування щодо страхування лікарів на випадок лікарської помилки, виникнення профпатології;
 - не передбачена роль фахових товариств у роботі органів самоврядування, не зрозумілі механізми залучення саме фахівців, а не вмотивованих високоактивних низькофахових осіб;
 - без урахування таких зауважень вважаємо прийняття такого закону передчасним та небезпечним;
 - пропонуємо скликати Всеукраїнську лікарську конференцію для обговорення такого важливого законопроекту.

Президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), професор І.П. Кайдашев

Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнта з алергопатологією: фокус на комплаєнс лікування та якість життя

За матеріалами засідання Національної ради експертів

Наприкінці 2019 року сталася важлива для алергологічної спільноти подія — засідання Національної ради експертів, присвячене питанням ведення пацієнтів з алергічними захворюваннями (АЗ) та поліпшення якості життя хворих. Зокрема, були розглянуті сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів з алергічним ринітом (АР) та хронічною кропив'янкою (ХК), а також роль спеціалістів первинної та вторинної ланки в лікуванні цієї когорти пацієнтів. Особливу увагу учасники засідання приділили заходам із підвищення професійного рівня надання медичної допомоги хворим на алергопатологію.



У засіданні взяли участь провідні вітчизняні та зарубіжні експерти:

І.Дж. Ансотеґуї (м. Більбао, Іспанія) — президент Всесвітньої алергологічної організації (WAO) і Південно-Європейської алергологічної спільноти, доктор медичних наук, завідувач Центру алергології та імунології клініки м. Більбао.

С.В. Зайков (м. Київ, Україна) — президент Асоціації алергологів України, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ).

І.В. Гогунська (м. Київ, Україна) — віцепрезидент Асоціації алергологів України, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», заслужений лікар України.

Л.І. Романюк (м. Київ, Україна) — віцепрезидент Асоціації алергологів України, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, Київський міський алергоцентр.

Я.О. Дзюблик (м. Київ, Україна) — доктор медичних наук, провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Т.В. Святенко (м. Дніпро, Україна) — професор, доктор медичних наук, віцепрезидент Української Асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів, член Європейської Академії дерматовенерології, професор кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської медичної академії, засновник Центрів дерматології і косметології професора Святенко (м. Дніпро).

М.Н. Кочуєва (м. Харків, Україна) — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти,

керівник ГО «Асоціація безперервної медичної освіти та професійного розвитку лікарів України».

Сучасний стан проблеми алергопатології в Україні та світі

АЗ є глобальною медичною проблемою. Через їх високу поширеність, а також негативний соціально-економічний вплив, пов'язаний із погіршенням якості життя пацієнтів, АЗ були визначені як епідемія XXI століття. Частота алергічної патології у світі становить приблизно 30-40% у загальній популяції і продовжує зростати. В Україні спостерігається аналогічна ситуація, але статистика суперечлива, і об'єктивні дані на сьогодні відсутні, що зумовлено низкою причин:

- Глобальна і перманентна реструктуризація системи охорони здоров'я з втратою точок збору статистичних даних.
- Несвоєчасне звернення за медичною допомогою та самолікування.
- Відсутність єдиного реєстру між дитячою і дорослою алергологічною службою.
- Неможливість отримання статистичних даних із приватних медичних центрів.

Тільки за попередній рік у Києві в алергологічному центрі було проліковано 1617 тис пацієнтів із різною алергічною патологією, з них майже 10 тис мали діагноз «алергічний риніт» (АР), причому чверть уперше звернулася за медичною допомогою.

У переважній більшості випадків захворювання дебютує до 20 років, з його піком у працездатному віці. За даними деяких авторів, 25% випадків алергічної патології реєструється у віці 20-40 років. У 20% дітей із atopічним дерматитом у майбутньому розвивається бронхіальна астма (БА). За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні у світі АР діагностується в 400 млн осіб, а БА — у 300 млн. І прогнози, на жаль, невтішні — до 2050 року кількість осіб, які страждають на ту чи іншу алергічну патологію, збільшиться до 4 млрд, набуваючи характеру неінфекційної епідемії.

Шлях, який долає пацієнт з алергією, для діагностики, отримання адекватного лікування та усунення симптомів, часто неймовірно складний і тривалий, і це ще більше погіршує якість його життя. Відомо, що в пацієнтів з АЗ, зокрема з АР, без проведення спеціального тестування з алергенами доволі складно визначити наявність алергії. Однієї історії хвороби може бути недостатньо для точної діагностики етіології АР. Саме тому важливо мати чітке уявлення про основні механізми розвитку АЗ, принципи їх діагностики та лікування.



АЗ є генетично детермінованими, і в пацієнтів із гіперчутливістю до алергенів кількість відповідальних генів значно більша, ніж в інших хворих. Однак реалізація алергічної реакції залежить не тільки від спадковості, а й від впливу факторів довкілля. За останні 100 років індустріалізація та урбанізація внесли свої корективи в повсякденне життя людини, що стало причиною зростання алергічної патології. А саме:

- Значуще підвищився рівень гігієни та знизився контакт із бактеріальною або паразитарною інфекцією (табл. 1).
- Сьогодні людина більше часу перебуває не на свіжому повітрі, а в приміщенні зі стабільним температурним режимом. І всупереч поширеній думці, усередині будівель кількість алергенів може в багато разів перевищувати таку на вулиці.
- Суттєво підвищився рівень забруднення повітря, що, з одного боку, є прямою причиною розвитку алергії, а з іншого — опосередковано підвищує ризик розвитку БА через порушення нормального формування бронхолегеневої системи. У низці публікацій показано зростання поширеності респіраторних симптомів у дітей, які живуть у будинках уздовж доріг.
- У сучасної людини наявний високий рівень стресу. А гістамін є одним із важливих нейромедіаторів, який бере безпосередню участь у цьому процесі.
- Унаслідок парникового ефекту збільшується тривалість періоду цвітіння рослин.

Коморбідність та якість життя пацієнтів із алергопатологією

Відомо, що 80% пацієнтів з АЗ в Україні мають множинну сенсibiliзацію, зокрема щонайменше до трьох алергенів. Це було продемонстровано в дослідженні із застосуванням ALEX-тесту в 3 тис пацієнтів. До того ж важливо враховувати, що пацієнти з АЗ частіше страждають на різні респіраторні інфекції.

При цьому спостерігається взаємне потенціювання — підвищується як алергічна, так і запальна відповідь, включається ціла низка складних імунних реакцій, які поки є предметом наукових досліджень.

Незважаючи на те що АР або кропив'янка не сприймаються як тяжкі захворювання, якість життя пацієнтів значно погіршується. У 56% із них спостерігається зниження працездатності, 48% скаржаться на порушення сну, понад 50% зазначають вплив захворювання на повсякденну діяльність. Крім того, у деякого з них можливий розвиток депресії на тлі алергічної патології. Основна невирішена проблема терапії цієї категорії хворих — гіподіагностика та невірне обрання тактика лікування.

Нерідко пацієнтам з АЗ виставляється діагноз тії або іншої респіраторної інфекції. Необгрунтовано призначаються антигістамінні препарати I-го покоління (АГП-I), деконгестанти тривалої дії та глюкокортикостероїди (ГК) в якості першої лінії терапії. Застосування АГП-I у пацієнтів з алергопатологією є спільною проблемою для всіх країн, і вона посилюється через широку рекламу в засобах масової інформації, що



неприпустимо. З огляду на те що пацієнти звертаються до фахівців різних спеціальностей, дуже важливого значення набуває підвищення кваліфікації лікарів в області алергології, і насамперед це стосується лікарів загальної практики — сімейної медицини. У 2019 р. в Україні вже понад 2 тис фахівців пройшли навчання в рамках освітньої програми, і така практика має продовжитися і набути більш широкого поширення.

Ведення пацієнтів з АР та ХК

Як уже було зазначено, АР негативно впливає на якість життя пацієнтів. Наслідки таких симптомів, як порушення сну, стомлюваність протягом дня, застосування АГП-I, можуть призвести до зниження

Таблиця 1. Вплив довкілля на здоров'я людини при різному способі житті людства

Доіндустріальний спосіб життя	Постіндустріальний спосіб життя
• в основному сільське населення; • професійна орієнтація — фермерство та сільське господарство; • переважно активний відпочинок на відкритому повітрі; • погана гігієна через тісний контакт із худобою, фермерською продукцією; • високий показник паразитарних інвазій та бактеріальних інфекцій; • погана ізоляція та обігрів житлових приміщень; • висока залежність температури в житлових будинках від погодних умов	• переважно міське населення; • професійна орієнтація — в основному виробництво, надання послуг, IT-технології; • низька фізична активність через перебування в основному в закритому приміщенні; • високий рівень гігієни; • низький показник паразитарних інвазій та бактеріальних інфекцій; • краді ізоляція та обігрів будівель; • забруднення довкілля та житлових приміщень; • стрес

Таблиця 2. Антигістамінні препарати 1-го покоління (Тузлукова Е.Б., 2002)

• короткочасний ефект;	→	• прийом 3-4 рази на добу;
• швидкий розвиток тахіфілаксії;	→	• необхідно міняти препарат через 7-10 днів;
• низька вибірковість дії: крім гістамінових H_1 -рецепторів вони блокують рецептори інших медіаторів та іонні канали;	→	• багато побічних ефектів: тахікардія, сухість слизових оболонок, підвищення в'язкості мокротиння;
• серйозні обмеження до застосування;	→	• у пацієнтів із глаукомою, доброякісною гіперплазією передміхурової залози, серцево-судинною патологією тощо;
• проникають крізь ГЕБ і зазвичай (50-80%) пригнічують роботу ЦНС	→	• сонливість, порушення когнітивної функції

працездатності тих, хто працює або вчиться. До того ж це захворювання є фактором розвитку БА. Незважаючи на пильну увагу лікарів різних спеціальностей до проблеми АР і успіхи медицини в діагностиці та лікуванні пацієнтів з указаною патологією, є низка важливих аспектів і питань, вирішення яких необхідно для підвищення ефективності ведення хворих на АР.

Негативний вплив на якість життя пацієнтів має кропив'янка. Дослідження перебігу ХК виявили серйозні порушення у хворих сну, їх соціальну ізоляцію, нестабільну емоційну сферу, проблеми на роботі, у сім'ї, пов'язані як із самим захворюванням, так і з проведенням лікуванням. Якість життя — це ступінь відчуття пацієнтом комфортності, як особистої, так і в рамках суспільства.

Згідно з оновленими Рекомендаціями ARIA (2017) перша лінія терапії АР і ХК — це тривалий курс прийому АГП 2-го покоління (АГП-2). Треба зменшити застосування АГП-1, а також розробити навчальні курси для фармацевтів і лікарів суміжних спеціальностей, спрямовані на правильний вибір у рамках комплексного обстеження та лікування.

Ефективність АГП-2 продемонстрована не лише в лікуванні ХК і АР, а й у складі комплексної терапії БА — продукція слизу і вираженість симптомів на тлі прийому АГП-2 достовірно знижується.

У цілому механізм дії АГП реалізується шляхом конкурентного інгібування H_1 -рецепторів, тим самим блокуючи дію гістаміну. Але є значущі відмінності між препаратами 1-го та 2-го покоління. АГП-1, крім H_1 -рецепторів, також блокують холіно- і адренорецептори, реалізуючи цілий перелік побічних ефектів із боку серцево-судинної, сечовидільної і травної систем. Крім цього, вони є жиророзчинними амінами і легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), провокуючи виражений снодійний ефект. Це пояснюється тим, що гістамін регулює циркадні ритми сну й неспання. Але прийом АГП-1 не рекомендується навіть на ніч, з огляду на порушення якості сну і розвиток у подальшому денної сонливості (табл. 2).

АГП-2, на відміну від АГП-1, вибірково й тривало блокують тільки H_1 -рецептори — через високу афінність, що запобігає появі побічних ефектів із боку серцево-судинної, сечовидільної і травної систем та забезпечує пролонгований клінічний ефект. При цьому завдяки своїй структурі АГП-2 практично

не проникають крізь ГЕБ і не викликають небажаних явищ із боку центральної нервової системи (ЦНС).

Слід звернути увагу на наявність концепції мінімального постійного запалення у хворих на АЗ навіть за відсутності симптомів, а АГП-2, крім антигістамінної, мають протизапальну дію, знижуючи рівень прозапальних цитокінів, що пояснює більш високу результативність пролонгованих курсів лікування, показану в результатах численних досліджень.

Синтез цієї групи препаратів став значущим проривом, тому що крім очевидної ефективності вони продемонстрували хорошу безпеку і комплаєнс, забезпечивши високу якість життя пацієнтів.

Принцип, який добре себе зарекомендував, а саме принцип ступеневого підходу ARIA до лікування пацієнтів з АР, полягає в збільшенні обсягу терапії / переході на щабель угору (step-up) за відсутності контролю симптомів АР і зниженні обсягу терапії / переході на щабель униз (step-down) у разі досягнення й підтримки контролю симптомів. Для цього сьогодні застосовують топічні та пероральні АГП-2, кромони, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, інтраназальні ГК коротким курсом і їх комбінацію з АГП. Комбінація декількох АГП виявилася невиправданою. При незадовільному контролі симптомів потрібно обрати один препарат, який добре переноситься, але в більш високій дозі.

Надзвичайно важливо підходити до лікування кожного пацієнта індивідуально. Головними завданнями лікування пацієнтів з АЗ є: контроль симптомів; профілактика ускладнень; відсутність обмежень у повсякденному житті, фізичній



активності і впливу симптомів алергії на навчання та працездатність; профілактика БА і відсутність побічних ефектів терапії. Призначене лікування має усунути симптоми в пацієнтів з АЗ та підвищити якість їх життя, а це включає не тільки прийом препаратів або алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ). Дуже важливий момент — елімінація алергенів у приміщенні, відмова від вживання потенційно небезпечних продуктів, від виїзду на природу, пікніків і тривалих прогулянок у період цвітіння рослин.

Важливу роль у поліпшенні стану та підвищенні якості життя хворого відведено спеціалістам первинної ланки — сімейним лікарям, основне завдання яких своєчасно діагностувати алергію і призначити адекватне лікування та направити пацієнта до лікарів-алергологів для проведення специфічної алергодіагностики та АСІТ. Рекомендації лікаря, з одного боку, мають відповідати міжнародним стандартам ведення пацієнтів з АЗ, а з другого — полегшити повсякденне життя хворих на алергію. Відповідно до міжнародних рекомендацій АГП-2 призначають на всіх етапах терапії АЗ, незалежно від ступеня їх тяжкості.

Незважаючи на всі переваги АГП-2, між окремими препаратами цієї групи є відмінності щодо тривалості дії, наявності побічних ефектів, окупації рецепторів ЦНС або взаємодії із системою цитохрому

P-450. Ефективнішими та безпечнішими вважаються активні метаболіти АГП-2, які характеризуються мінімальною кількістю побічних ефектів, тривалою дією, зручним прийомом 1 раз на добу та відсутністю звикання. Одним із представників цієї групи є фексофенадин у складі препарату Аллегра® (ТОВ «Санофі — Авестіс Україна»).

Фексофенадин позбавлений кардіотоксичної дії навіть при 10-кратному збільшенні дози, не метаболізується в печінці, не впливає на нирковий кліренс, тому зарекомендував себе в лікуванні АЗ як ефективний препарат із високим профілем безпеки, передусім у пацієнтів з обтяженим або невідомим соматичним статусом.

Фексофенадин має такі характеристики:

- Селективна блокада H_1 -рецепторів.
- Ефективний проти широкого спектру симптомів АР і ХК, що позитивно впливає на якість життя хворих.
- Швидкий початок дії.
- Відрізняється довготривалою (24 год) дією.
- Не виявлено седативного ефекту й впливу на когнітивні та психомоторні функції.

Одне з великих плацебо-контрольованих досліджень за участю 1700 пацієнтів з АР показало високу ефективність фексофенадину в купіруванні основних симптомів навіть у дозах, нижчих за терапевтичні (<120 мг). При цьому частота побічних ефектів була порівнянна з такою в групі плацебо. Фексофенадин не викликав сонливості, не порушував когнітивну функцію і не впливав на швидкість реакції навіть при 3-кратному збільшенні терапевтичної дози, що дає можливість призначати його пацієнтам, які керують транспортними засобами. Також в одному з досліджень була показана безпека фексофенадину в разі одночасного з його прийманням вживання алкоголю в малих дозах.

Фексофенадин має всі переваги сучасного АГП: ефективність, безпеку, пролонговану дію, хороший комплаєнс.

Підготувала Ірина Чумак



Після доповідей експертів, які було вислухано з великим інтересом, відбулася дискусія з проблеми ведення пацієнтів з алергопатологією. У ході діалогу було визначено роль сімейного лікаря та лікаря-алерголога на різних етапах діагностики та лікування АЗ, окреслені проблеми, з якими стикаються пацієнти на цих етапах, а також шляхи підвищення якості життя хворих.

За результатами обговорення експерти вирішили заявити про таке:

1. Чітке визначення зон відповідальності між лікарем первинної ланки і спеціалізованої допомоги, а саме: пацієнти з алергічними захворюваннями обов'язково мають бути проконсультовані лікарем-алергологом.
2. Проведення за участю сімейних лікарів освітніх та науково-просвітницьких проєктів, присвячених проблемі діагностики й лікування алергічних захворювань, важливості більш глибокого обстеження для виключення або підтвердження супутньої бронхіальної астми, а також визначення критеріїв для направлення до лікарів-алергологів для проведення специфічної алергодіагностики та алерген-специфічної терапії. Покращення взаємодії лікарів, фармацевтів та провізорів.
3. Всі дії лікаря мають бути максимально спрямовані на усунення симптомів та поліпшення якості життя пацієнта: своєчасна і правильна діагностика, у тому числі

алергодіагностика, лікування згідно з міжнародними стандартами, яке відповідає основним вимогам пацієнта і має високу ефективність, швидкість терапевтичної дії і тривалість, що забезпечувало б зручну кратність прийому препарату, його безпеку, можливість збільшувати дозу в разі необхідності, відсутність седативного ефекту.

4. Необхідно роз'яснити пацієнту важливість потенційного шкідливого впливу факторів довкілля та порадити, як мінімізувати цей вплив. Рекомендується звертати увагу пацієнта на додаткові немедикаментозні засоби корекції для підвищення ефективності терапії — відмову від куріння, елімінацію причинно-значущих алергенів у приміщенні, виключення з раціону потенційно небезпечних продуктів, уникнення тривалих прогулянок у період цвітіння рослин.
5. В якості симптоматичної терапії рекомендується використовувати антигістамінні засоби 2-го покоління, в яких відсутні антихолінергічна або антиадренергічна активність і седативний ефект. Оригінальний препарат фексофенадину призначений для усунення симптомів алергічного риніту та кропив'янки і відповідає всім вимогам міжнародних протоколів лікування алергічних захворювань (EAACI, GA²LEN, EDF, WAO і ARIA).

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології Волинської обласної клінічної лікарні, голова «Товариства лікарів-пульмонологів та фтизіатрів Волинської області ім. М. Марунчака», член European Respiratory Society; **Р.С. Морочковський**, к. мед. н., директор КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», асистент кафедри сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; **С.Л. Гріфф**, к. мед. н., заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина)

Метастатичне ураження легень: клінічний випадок внутрішньопечінкової холангіокарциноми, асоційованої з цирозом та HBV- і HCV-інфекцією



О.О. Яковенко



Р.С. Морочковський



С.Л. Гріфф

Рак є загальним терміном для великої групи захворювань і посідає друге місце серед основних причин смерті у світі. Так, у 2018 р. від цього захворювання померло 9,6 млн людей, найбільше — від раку легень (1,76 млн випадків), товстої та прямої кишки (862 тис), шлунка (783 тис), печінки (782 тис) та молочної залози (627 тис) [36]. До 25% випадків раку в країнах із низьким і середнім доходом зумовлено вірусом гепатиту та вірусом папіломи людини (ВПЛ) [21]. Канцерогенні інфекції, зокрема *Helicobacter pylori*, ВПЛ, вірус гепатиту В (Hepatitis B virus — HBV), вірус гепатиту С (Hepatitis C virus — HCV) і вірус Епштейна–Барр (EBV) були названі причиною 15% випадків раку, діагнованих у 2012 р. [21].

Рак виникає внаслідок перетворення нормальних клітин на пухлинні в ході багаступеневого процесу, який зазвичай прогресує від передракового ураження до злоякісної пухлини. Однією з визначальних особливостей раку є швидке утворення аномальних клітин, які виростають і можуть поширитися на сусідні частини тіла та інші органи; останній процес називають метастазуванням [7, 36].

Метастатичне ураження легень

Грудна клітка — поширене місце метастазування різних видів раку з ураженням лімфатичних вузлів, кісток, легень, плеври, м'язів, серця та перикарду, проте іноді важко відрізнити первинний рак легень від метастазів інших пухлин [7]. Метастази в легені виникають у 20–30% випадків усіх злоякісних новоутворень і зазвичай зумовлені гематогенним поширенням пухлинних клітин, рідше — лімфогенним метастазуванням (карцинома шлунка, рак підшлункової та молочної залози), та спочатку можуть не спричинювати симптомів [35]. Метастазування в легені є летальною детермінантою при багатьох ракових захворюваннях [9] та основною причиною смерті хворих на рак [18].

Різні типи пухлин метастазують із різною частотою (табл. 1). Класифікація метастатичних уражень базується на характері їхнього росту. Візуалізація за допомогою рентгенологічного обстеження грудної клітки виявляє наступні

зміни: міліарне ураження, ізольовані (солітарні) легеневі вузли, крупні вузлові утворення, легеневий карциноматозний лімфангіт, пневмонічна та перибронхіальна картина, метастатичне ураження плеври, карциноматоз плеври, ендобронхіальне поширення [35].

Ендобронхіальні метастази є нечастою ознакою за винятком первинних пухлин голови та шиї, молочної залози та нирок (табл. 2) [7].

Незважаючи на достатньо вивчену проблему метастатичного ураження при різних типах пухлин, метастази в легені внаслідок раку жовчовивідних шляхів є вкрай рідкісними, а особливості та прогноз для пацієнта — недостатньо відомі [12], також мало повідомлень про легеневі метастази від холангіокарциноми (ХК) [31]. За даними одного з досліджень (n=981), найпоширенішим місцем метастазів унаслідок ХК була печінка (57,9), далі — легені, кістки та мозок [33]. В одному з інших досліджень у пацієнтів, яким провели хірургічну резекцію ХК (n=681), було показано, що 407 пацієнтів зазнали рецидиву захворювання, у 46 (11,3%) з яких розвинулися легеневі метастази. З цих 46 пацієнтів перенесли резекцію легень 9, в інших 37 резекцію не проводили. Виживаність після операції при первинному раку та після рецидиву була значно кращою в першій групі, ніж у другій (після первинного раку: 66,7% проти 0% за 5 років, p<0,001; після рецидиву: 40,0% проти 8,7% за 3 роки, p=0,003) [31].

Епідеміологія внутрішньопечінкової ХК

Внутрішньопечінкова ХК (ВХК) є доволі рідкісною онкологічною патологією жовчних протоків, частота якої становить приблизно 3% від усіх випадків злоякісних новоутворень травного тракту, 8–10% — ХК і 10–20% — усіх первинних пухлин печінки [23].

Анатомічно можна виділити внутрішньопечінкові, перигілярні та дистальні типи, що відрізняються не лише своїм розташуванням, а й етіологією, походженням, патогенезом і лікуванням [2, 23].

Нещодавно запропонована класифікація ХК поділила ці пухлини на звичайні, жовчно-протокові, внутрішньопротокові новоутворення та рідкісні варіанти (комбінована гепатоцелюлярна ХК, недиференційована ХК, плоскоклітинний/аденосквамозний тип). Загальноприйнятий поділ ХК розглядає малий протоковий, або периферійний, і великий протоковий, або перигілярний, тип [23].

Відповідно до критеріїв класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ХК можуть бути

аденокарциномами або муцинозними карциномами. Проведені дослідження показали, що трансформовані гепатоцити, гепатобласти можуть спричинити широкий спектр пухлин печінки, починаючи від ХК до гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Отримані дані свідчать, що не лише холангіоцити, а й інші типи клітин трансформуються у ХК [23]. З незрозумілих причин в останні десятиліття спостерігається зростання захворюваності на ВХК у Північній Америці, Європі, Азії, Японії та Австралії [19]. Захворюваність на ВХК у США за останні 30 років зросла на 165% і становить 0,95 випадку на 100 тис населення [3, 8]. Ризик захворюваності зростає з віком. Середній вік діагнозу ВХК становить 50–65 років і є рідкісним у хворих до 40 років, за винятком пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом (СХ) [6, 23].

У світі зазначається велика різниця в захворюваності на ВХК із переважанням її в країнах Східної Азії порівняно з розвинутими країнами. Показник коливається в широких межах — від 113 випадків на 100 тис осіб у Таїланді до 0,1 випадку на 100 тис в Австралії [8, 23]. Така географічна специфічність поширення ВХК може бути зумовлена як факторами ризику цієї патології, так і певною генетичною схильністю до захворювання. У Сполучених Штатах латиноамериканці та азіати мають найвищий рівень захворюваності (2,8 та 3,3 випадку на 100 тис населення відповідно), тоді як афроамериканці — найнижчий (2,1 випадку на 100 тис населення). Афроамериканці також мають нижчу смертність порівняно з білими (1,4 випадку проти 1,7 на 100 тис населення) [23].

Патологія виникає частіше в жінок; за іншими даними, чоловіки мають дещо вищу захворюваність і смертність від цього виду раку, ніж жінки [23]. Смертність, зумовлена ВХК, становить до 20% від усіх летальних випадків, пов'язаних зі злоякісними новоутвореннями гепатобілярної зони [23].

Фактори ризику розвитку ВХК

Підтвердженими факторами ризику виникнення ВХК є вплив хімічних речовин, таких як торотраст, азбест і радон. Нещодавно ВООЗ віднесла речовини 1,2-дихлорпропану (1,2-DCP) і дихлорметану (DCM), що їх використовували в поліграфії, до канцерогенів, які, імовірно, можуть спричинювати ХК [8]. Куріння, уживання алкоголю асоціюються з підвищеним ризиком виникнення ВХК, хоча доказової бази бракує [23]. Хронічні ураження паразитами *Opisthorchis viverrini* та *Clonorchis sinensis* також асоціюють із виникненням ВХК у 8–10% пацієнтів. Жовчно-кам'яна хвороба, вроджена патологія білярної системи (хвороба Каролі та фіброзно-кістозна хвороба печінки) є факторами ризику ВХК у 15% хворих старшого віку. Первинний склерозуючий холангіт у 5–10% пацієнтів є причиною виникнення ВХК у найближчі роки з моменту встановлення діагнозу [8].

Нещодавні дослідження в Європі та Азії показали, що цироз, HBV- та HCV-інфекція були основними факторами ризику виникнення ВХК [2, 8, 11, 22, 23, 26, 27, 34]. В японському дослідженні ВХК розвинулась у 2,3% пацієнтів із цирозом та HCV, що було вище, ніж у контрольній групі [14]. Корейськими вченими виявлено зв'язок між HBV та ВХК; встановлено, що цироз є важливим фактором ризику розвитку пухлини. Італійське дослідження також продемонструвало зв'язок між вірусними гепатитами та ВХК. У хворих на ВХК виявляли HCV та HBV у 23,1% та 11,5% відповідно порівняно з 6,1% та 5,5% у контрольній групі [6].

Таблиця 1. Поширеність легеневих метастазів залежно від виду первинної пухлини (Dahner, 2002)

Частота метастазування в легені первинних пухлин деяких локалізацій, %	
Молочна залоза	22
Нирки	11
Голова та шия	10
Колоректальна ділянка	9
Матка	6
Підшлункова залоза	5
Яєчники	5
Передміхурова залоза	4
Шлунок	4
Частота, з якою первинні пухлини метастазують у легені, %	
Пухлини нирок	75
Остеосаркома	75
Хоріокарцинома	75
Щитоподібна залоза	65
Меланома	60
Молочна залоза	55
Передміхурова залоза	40
Пухлини голови та шиї	30
Стравохід	20

Таблиця 2. Ендобронхіальні метастази: частота за основною локалізацією (Seo et al., 2001)

Первинна пухлина	Метастази, n (%)
Голова та шия	71 (31)
Молочна залоза	32 (14)
Нирки	31 (13)
Товста кишка / пряма кишка	25 (11)
Меланома	18 (8)
Саркома	10 (4)
Щитоподібна залоза	9 (4)
Сечовий міхур	6 (3)
Яєчники	5 (2)
Передміхурова залоза	4 (2)
Стравохід	3 (1)
Яєчка	3 (1)
Підшлункова залоза	3 (1)
Наднирники	2 (1)
Шлунок	2 (1)
Інше	3 (1)

У дослідженні, проведеному в США, виявлено нуклеїнові кислоти HCV або HBV у 27% зразках ВХК, що підтверджує зв'язок цих вірусів із канцерогенезом [20]. Водночас американськими дослідниками продемонстровано вищий ризик ВХК у пацієнтів із HCV-інфекцією, ніж з HBV-інфекцією [29]. Проте в більшості китайських досліджень зазначається саме роль HBV у виникненні ВХК [11, 17, 27, 34].

Також було зауважено, що виявлення HBV, на відміну від HCV-інфекції, може свідчити про більш сприятливий прогноз із меншою швидкістю метастазування в лімфатичні вузли в пацієнтів із ВХК [6, 27]. Пацієнти з HBV-асоційованою ВХК мали значно кращу виживаність, ніж пацієнти без хронічної HBV-інфекції.

Клініко-патологічні особливості захворювання в цієї групи хворих значно відрізняються від таких у пацієнтів з ВХК без HBV. Пухлини, асоційовані з HBV, характеризуються масоутворюючим ростом і мають сприятливіший прогноз [30]. Зараження HBV-інфекцією корелює з молодшим віком пацієнтів, високими рівнями аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові та альфа-фетопроїну (АФП), нижчим рівнем сироваткового вуглеводного антигену 19-9 (CA19-9), ніж у хворих без HBV-інфекції. Більше того, високий рівень вірусемії HBV сприяв агресивнішому перебігу ВХК [26, 28, 30, 32]. Проте в одному з досліджень зазначено, що виживаність пацієнтів із ВХК з HBsAg і без нього не залежала від серології HBV [1]. Пацієнти з HBsAg-/HBsAb+ також мали ризик її виникнення [34]. Інтегративна форма HBV була виявлена в 40% зразків пухлинної тканини і включала HBx та HBV-генетичні послідовності генів. Отримані результати свідчать про розвиток ВХК навіть у випадках з окультною інфекцією [22].

Клінічні прояви ВХК

Як уже зазначалось, клінічні ознаки ХК залежать від локалізації пухлини. Характерним є тривалий безсимптомний перебіг хвороби. На момент встановлення діагнозу у 85,7% хворих вже є метастатичне ураження печінки й лімфатичних вузлів. Характерними скаргами при ВХК є неспецифічні симптоми, такі як біль у животі, кахексія, нездужання, стомлюваність і нічна пітливість. Надалі виникають свербіж шкіри, жовтяниця, гарячка, асцит.

Діагностика

Методи візуалізації, у тому числі комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), значуще допомагають у проведенні діагностики. Обидва методи мають аналогічну ефективність в оцінці розмірів пухлини та виявленні супутніх уражень, однак КТВРЗ може бути кращою для виявлення позапечінкових метастазів, ураження судин і визначення можливості проведення резекції печінки. Використання контрасту покращує чутливість МРТ для виявлення ВХК, оскільки ці пухлини зазвичай характеризуються прогресивним поглинанням контрастної речовини під час венозної фази.

Визначення онкомаркера CA19-9 у сироватці крові може допомогти в діагностиці, але його чутливість при ВХК становить лише 62% і специфічність – 63%. Рівень CA19-9 ≥ 1000 ОД/мл пов'язують із метастазуванням ВХК, тому цей аналіз може бути використаний і для визначення прогресування захворювання [5, 10, 23]. У пацієнтів з HBV-асоційованою ВХК, як правило, зазначають нижчий рівень CA19-9 [17]. Підвищення рівня АФП у сироватці крові спостерігали приблизно у 20% пацієнтів із ВХК, і частіше на тлі інфікування HBV. Однак рівень АФП у сироватці крові $> 10\,000$ нг/мл було зазначено лише в кількох пацієнтів із ВХК [17, 26]. При багатовимірному аналізі було встановлено, що рівень АФП ~ 20 нг/мл, разом із чоловічою статтю, Т-стадією, множинними пухлинами, пов'язаний із поганим прогностичним перебігом ВХК [4, 10].

Для остаточного діагнозу ВХК необхідне проведення біопсії печінки з наступним гістологічним дослідженням [23].

Лікування

Терапією вибору при ВХК є хірургічна резекція, після якої середній термін життя без захворювання становить 26 місяців. Приблизно 60% пацієнтів виживають протягом 5 років після резекції. Частота рецидивів сягає 60-65% [23]. Збільшення частоти ускладнень і зниження виживаності після резекції печінки в пацієнтів із ВХК пов'язують із реактивацією HBV. Антивірусна терапія перед резекцією печінки зменшувала ризик післяопераційної реактивації вірусу [16]. Водночас терапія аналогами нуклеозидів (т) хронічної HBV-інфекції значною мірою пов'язана зі зниженням ризику виникнення ВХК [15].

Дані щодо трансплантації печінки при ВХК є суперечливими, оскільки рецидиви зазначали в 70% пацієнтів упродовж 5 років після трансплантації, а середній час виживання без хвороби становив 8 міс [23]. Локальна терапія, зокрема трансартеріальна хіміоемболізація та радіочастотна абляція, викликає інтерес як варіант терапії

для пацієнтів із неоперабельною ВХК. У запущеній стадії методом лікування є системна хіміотерапія [23].

Клінічний випадок

Пацієнтка В., 1996 р. н., інвалід із дитинства III групи внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, поступила в приймальне відділення Волинської обласної клінічної лікарні (ВОКЛ) зі скаргами на кашель, виділення харкотиння з домішками крові, задишку, біль у грудній клітці, виражену загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що хвора з 10.02.2019 р. лікувалась у центральній районній лікарні зі скаргами на підвищення температури тіла до $37,7^{\circ}\text{C}$, задишку в спокої, сухий кашель. Після погіршення стану хворої 18.02.2019 р. скерована до ВОКЛ. Пацієнтка з 2007 р. перебуває на обліку в педіатра та дитячого гастроентеролога з приводу захворювання печінки «криптогенний гепатит». Тривалий час отримувала пероральні глюкокортикостероїди. У 2009 р. був встановлений діагноз «Цироз печінки». Щорічно проходила курси стаціонарного лікування в гастроентерологічному відділенні ВОКЛ.

Беручи до уваги результати комплексного обстеження, був встановлений діагноз: **«Криптогенний цироз печінки, клінічна стадія В (за Чайлдом–Пью) з портальною гіпертензією II ступеня, варикозним розширенням вен стравоходу I ступеня, гепатолісальним синдромом з гіперспленізмом (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), гепатоцелюлярною недостатністю II ступеня, хронічним панкреатитом з рецидивним перебігом, диспептично-больовою формою в стадії загострення з порушенням екскреторної функції підшлункової залози, зниження живлення I ступеня»**.

Об'єктивне обстеження

Загальний стан хворої при поступленні тяжкий унаслідок інтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності, симптомів гіперспленізму. Вага під час госпіталізації 58 кг, зріст 170 см, індекс маси тіла 20,1. Свідомість ясна. Спостерігалася блідість шкіри обличчя з жовтушним відтінком. Грудна клітка правильної форми, під час перкусії в нижніх відділах легень зазначалося притуплення легеневого звуку. Дихання при аускультії везикулярне, ослаблене в задньо-нижніх відділах, супроводжується поодинокими інспіраторними хрипами, переважно справа. Частота дихання – 32 за 1 хв, SpO_2 при диханні кімнатним повітрям становила 86%, 94% – на тлі інсуфляції зволоженого кисню. Тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень – 115 за 1 хв, артеріальний тиск 135/70 мм рт. ст. Живіт правильної форми, не болючий при поверхневій пальпації. Печінка збільшена, виступає з-під реберної дуги на 4 см. Селезінка виступає на 3 см. Щитоподібна залоза, суглоби не змінені.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 87 г/л, еритроцити – $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, КР – 0,87, гематокрит – 0,3,

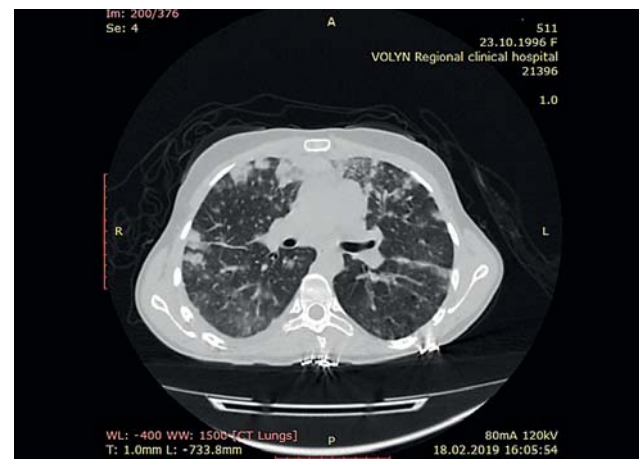


Рис. 1. КТВРЗ легень. Метастатичне ураження легень, полісегментарні вузлові утворення



Рис. 2. КТВРЗ легень. Метастатичне ураження легень, пневмонічна та перибронхіальна картина

лейкоцити – $12,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $64 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити – 64%, сегментоядерні – 90%, лімфоцити – 4%, моноцити – 5%, ШОЕ – 20 мм/год. Гіпохромія, анізопоїкілоцитоз, токсична зернистість лейкоцитів.

Біохімічне дослідження крові (при поступленні): АлАТ – 360,3 МО/л, АсАТ – 235,9 МО/л, ГГТ – 323, лужна фосфатаза – 158, загальний білірубін – 178,4 мкмоль/л, прямий білірубін – 138,5 мкмоль/л, загальний білок – 57,1 г/л, альбумін – 28,2 г/л, креатинін – 74 мкмоль/л, сечовина – 87 мкмоль/л. Електроліти: кальцій – 1,3 мммоль/л, натрій – 134 мммоль/л, калій – 6,1 мммоль/л. Глюкоза крові натще – 6,09 мммоль/л, при багаторазовому визначенні показники коливалися в діапазоні 7,6-12,7 мммоль/л, глікований гемоглобін – 4,5%, 6,09%.

Коагулограма (03.03.2019): протромбіновий індекс – 40%, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 2,92, АЧТЧ (активованний частковий тромбіновий час) – 210, фібриноген – 1,13 г/л.

Загальний аналіз сечі: простежувалася прогресуюча протеїнурія на мінімальному рівні (0,079-0,133 г/л).

Імунологічне обстеження: HBsAg – позитивний результат, анти-Hbсog (сумарні) – позитивний результат, анти-HBe – позитивний результат, анти-HCV (сумарні антитіла) – позитивний результат.

ПЛР-дослідження крові: ДНК HBV не виявлена, РНК HCV не виявлена, експрес-тест на ВІЛ 1/2 – негативний результат.

Антинуклеарні антитіла (АНА) $< 1:100$, антимітохондріальні антитіла (АМА) $< 1:100$, антитіла сумарні до мікро-сром печінки та нирок $< 1:100$, антитіла IgG до мікро-сром печінки та нирок < 2 од/мл, антитіла до гладенької мускулатури $< 1:100$, антитіла до розчинного антигену печінки $< 0,024$, антитіла IgG до цитозольного антигену печінки типу 1 – 0,11; рівень у сироватці загального IgM – 5,08 г/л, IgG – 12,04 г/л (норма 7,0-16,0 г/л), IgE – 69,06 (норма до 100 г/л), С3-компонент комплекменту – 0,47 г/л (норма 0,9-1,8 г/л), С4-2-компонент комплекменту – 0,1 г/л (норма 0,1-0,4 г/л), АФП крові 1,57 г/л (норма до 7,0 г/л), α_2 -макроглобулін – 1,57 г/л, гаптоглобін $< 0,001$ г/л, аполіпопротеїн А-1 – 0,83 г/л.

Імунограма: Т-лімфоцити (CD3+CD19) – 68,9% (норма 54-89%), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+CD8) – 40% (норма 26-58%), Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4, CD8+) – 19,1% (норма 21-35%), імунорегуляторний індекс – 2,1 (норма 1,2-2,3), цитотоксичні клітини (CD3+CD56+) – 7,4% (норма 3-8%), НК-клітини (CD3, CD56+) – 4,6% (норма 5-15%), В-лімфоцити (CD3, CD19+) – 20,2% (норма 5-14%), моноцити/макрофаги (CD14) – 10,1% (норма 6-13%), загальний лейкоцитарний антиген (CD45) – 99,4% (норма 95-100%), циркулюючі імунні комплекси (середні) – 92 (норма 60-90), циркулюючі імунні комплекси (дрібні) – 169 (норма 130-160).

Аналіз мокротиння від 21.02.2019 р.: запах відсутній, колір сірий із домішками крові, лейкоцити – 8-30 у полі зору, еритроцити – на все поле зору, місцями епітелій – значна кількість, альвеолярні клітини – поодинокі, кислотостійкі палички (КСП) не виявлені. Результати від 25.02.2019 р.: колір сірий, в'язкий слиз без крові, лейкоцити – 2-4 в полі зору (у слизу 12-150 у полі зору), епітелій плоский – значна кількість, виявлені КСП (?), грибова флора в значній кількості.

КТВРЗ грудної клітки (рис. 1, 2): в обох легенях виявлені множинні вогнища неоднорідної інфільтративної щільності зливного характеру, розміщені в периферійних відділах і ділянці легеневого поля з тотальним ураженням нижньої частки справа (окрім частини сегмента S6), у проекції сегмента S5 середньої частки паракардіально – м'яко-тканинне вогнище розміром 25×44 мм; патологічних змін у плевральних порожнинах немає.

КТВРЗ черевної порожнини (рис. 3): у печінці – об'ємне додаткове патологічне ураження лівої частки розміром 64×75 мм.



Рис. 3. КТВРЗ печінки. Пухлина лівої частки печінки

Продовження на стор. 12.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології Волинської обласної клінічної лікарні, голова «Товариства лікарів-пульмонологів та фтизіатрів Волинської області ім. М. Марунчака», член European Respiratory Society; **Р.С. Морочковський**, к. мед. н., директор КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», асистент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; **С.Л. Гріфф**, к. мед. н., заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина)

Метастатичне ураження легень: клінічний випадок внутрішньопечінкової холангіокарциноми, асоційованої з цирозом та HBV- і HCV-інфекцією

Продовження. Початок на стор. 10.

Фібробронхоскопію не проводили в зв'язку з тяжкою дихальною недостатністю.

Фіброезофагодуоденоскопія (архівні дані): у нижній третині стравоходу поодинокі варикозно розширені вени синюшного кольору до 3 мм у діаметрі, слизова над ними не змінена.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка збільшена за рахунок лівої частки, печінковий край закруглений, контур нерівний, грубо горбистий; у лівій частці візуалізовано утворення неправильної форми розміром 88 × 73 мм, ехогенність знижена; ворітна вена діаметром 14 мм, у проекції воріт печінки та очеревици – множинні варикси; вільної рідини в черевній порожнині не виявлено; жовчний міхур не збільшений; селезінка збільшена, довжиною 16,8 мм, у проекції воріт візуалізовані множинні варикси.

19.02.2019 р. проведено пункційну біопсію утвору лівої частки печінки. **Патогістологічне заключення прижиттєвої пункційної біопсії печінки:** у біоптаті переважно поля некротичної тканини (можливо, пухлиної), в одній із ділянок виявлено життєздатну тканину – низькодиференційована (G3) скірозна аденокарцинома (холангіокарцинома).



Рис. 4. Метастатичне ураження легень і діафрагми

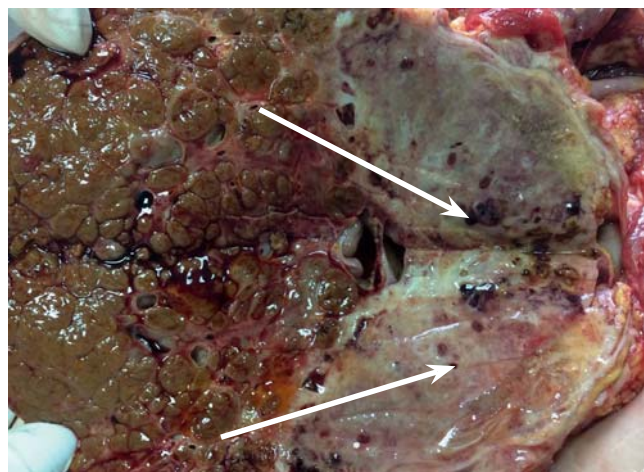


Рис. 5. ХК лівої частки печінки

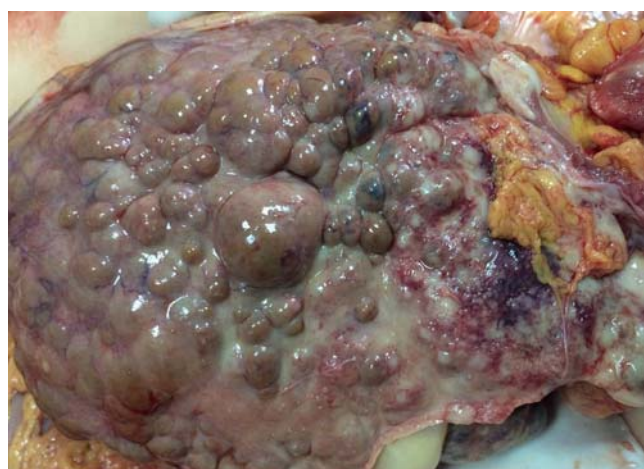


Рис. 6. Циротичні вузли правої частки печінки

На період тяжкого стану пацієнтка знаходилася на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії № 1 ВОКЛ; 20.02.2019 р. була переведена до пульмонологічного відділення ВОКЛ. У клінічній картині зазначалися загальна слабкість, задишка при мінімальному фізичному навантаженні, кашель із виділенням мокротиння, яке періодично мало геморагічний характер.

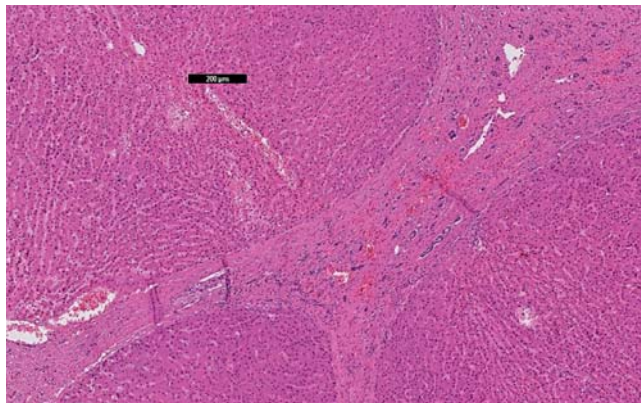


Рис. 7. Мікропрепарат тканини печінки: гематоксилін-еозин, картина цирозу з портопортальними містками та проліферами жовчних протоків

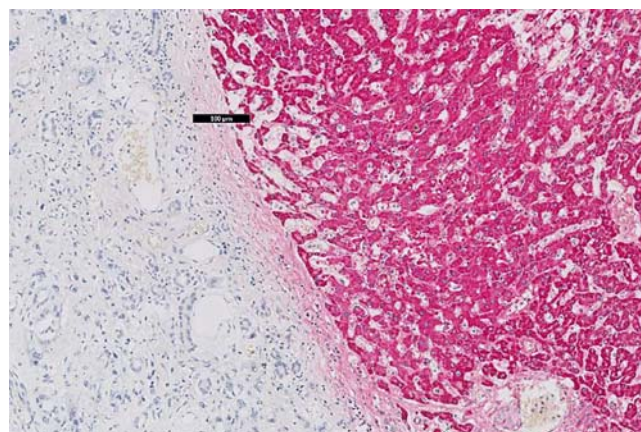


Рис. 8. Мікропрепарат тканини печінки: імуногістохімія за допомогою гепатоцелюлярного маркера: позитивне зафарбовування печінкової тканини (праворуч), негативна реакція пухлини (ліворуч)

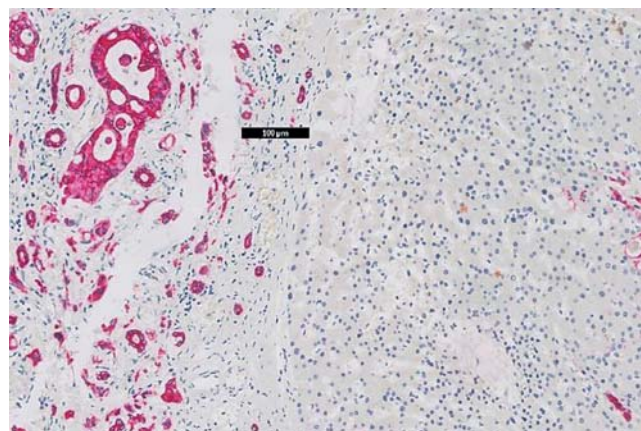


Рис. 9. Мікропрепарат тканини печінки: зворотна реакція з цитокератином SK7: негативне зафарбовування печінкової тканини (праворуч), позитивна реакція пухлини (ліворуч)

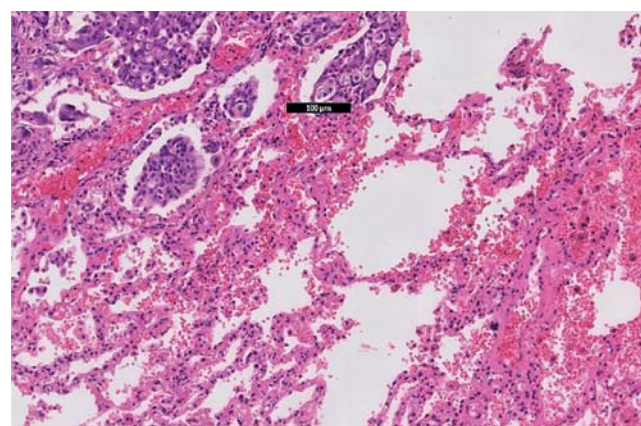


Рис. 10. Мікропрепарат легеневої тканини: метастатичне ураження легень

Від 26.02.2019 р. спостерігалось поступове погіршення загального стану до тяжкого, наростали ознаки респіраторної недостатності та біль у грудях і животі.

Отримане лікування: постійна киснева терапія через носовий катетер, антибактеріальна терапія (меропенем, цефоперазон/сульбактам, бісептол), ітраконазол, стома-тидин, пантопразол, дексаметазон, етамзилат, фуросемід, верошпірон, лактулоза, набуфін та інфузії альбуміну. Незважаючи на проведену терапію, на тлі наростання проявів респіраторної недостатності пацієнтка померла, після чого було проведено патологоанатомічне дослідження.

Консилиумом лікарів у складі пульмонолога, фтизіатра, інфекціоніста, гастроентеролога, торакального хірурга, онколога був встановлений заключний діагноз: **«Аденокарцинома лівої частки печінки (холангіокарцинома?) T2NXM1, G3, ст. 4. Цироз печінки, клінічна стадія B (за Чайлдом-П'ю) з портальною гіпертензією 2 ступеня, варикозним розширенням вен стравоходу I ст. Хронічний вірусний гепатит B + C. Позагоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, група IV, тяжкий перебіг. Метастатичне ураження легень? Дихальна недостатність II ст. Ракова інтоксикація. Набутий імунodefіцит (ятрогенний?). Вторинна анемія. Тромбоцитопенія».**

Патологоанатомічний діагноз: **«Рак печінки (гістологічно холангіокарцинома) з реактивним гепатитом і переходом у цироз печінки (рис. 5-9), ускладнений раковою інтоксикацією з метастазами в парієтальну плевру, легені та діафрагму (рис. 4, 10), перикард, ворота печінки та селезінки; асцит; хронічний ерозивний дуоденіт».**

Даний клінічний випадок ілюструє складність ранньої діагностики ХК та запізню діагностику HBV- та HCV-інфекцій. Клінічні прояви пухлини цієї локалізації неспецифічні, а найчастішими ранніми симптомами, коли ще можливе радикальне хірургічне втручання, є схуднення, нездужання, втома, нічна пітливість, а основним синдромом – больовий і жовтяниця. Під час нашого клінічного спостереження в пацієнтки жовтяниця була слабо виражена, у клінічній маніфестації на момент поступлення до ВОКЛ переважали неспецифічні симптоми пухлинної прогресії з метастатичним ураженням легень та інших органів на термінальній стадії захворювання на тлі імуносупресії та тяжкої анемії з тромбоцитопенією.

Висновки

Своєчасне застосування діагностичних методів діагностики (КТВРЗ, МРТ-холангіопанкреатикографія з контрастуванням, біопсія печінки, обстеження на HBV- та HCV-інфекцію) за наявності діагнозів «криптогенний гепатит» і «криптогенний цироз» дали б змогу своєчасно встановити пацієнтці точний діагноз і покращити прогноз захворювання. Окрім того, у разі підозри на метастатичне ураження легень необхідно проводити диференційну діагностику з онкологічною патологією, дифузними захворюваннями паренхіми легень (ДЗПЛ), інфекцією, легеневою емболією, лімфопроліферативною патологією за допомогою КТВРЗ грудної клітки, позитронної емісійної томографії (PET/CT) та інших методів діагностики [7, 24, 37]. У тих випадках, коли потрібне гістологічне підтвердження діагнозу (онкологічна патологія, ДЗПЛ), проводиться трансторакальна біопсія легень та плеври, а біопсія легень шляхом бронхоскопії з трансbronхіальною біопсією є процедурою вибору [38].

Література

1. Ahn CS, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Moon DB, Ha TY, Song GW, Lee SG. Prognostic impact of hepatitis B virus infection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg.* 2018 Mar;88(3):212–217. doi: 10.1111/ans.13753. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27598539.
2. Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jul;31(7):1059–67. PMID: 17592273.
3. Boris Blechacz. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver.* 2017 Jan;11(1):13–26. Published online 2016 Dec 8. doi: 10.5009/gnl15568. PMID: 27928095.
4. Chi CT, Chau GY, Lee RC, Chen YY, Lei HJ, Hou MC, Chao Y, Huang YH. Radiological features and outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing surgical resection. *J Formos Med Assoc.* 2019 March 12. doi: S0929–6646 (18) 30861–1. doi: 10.1016/j.jfma.2019.02.012. PMID: 30876788.
5. Chu KJ, Lu CD, Dong H, Fu XH, Zhang HW, Yao XP. Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: clinicopathological and prognostic analysis of 390 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb;26(2):192–9. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283625df9. PMID: 24370644.
6. Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, Martelli C, Savio A, Trevisi P, Nardi G. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control.* 2001 Dec;12(10):959–64. PMID: 11808716.
7. ERS handbook. Respiratory Medicine/2nd Edition. 2013.
8. Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6(2):101–104. doi: 10.21037/hbsn.2017.01.02 http://dx.doi.org/10.21037/hbsn.2017.01.02. PMID: 28503557.
9. Headley MB et al. Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung. *Nature.* 2016 Mar 24;531(7595):513–7. doi: 10.1038/nature16985. Epub 2016 Mar 16.

Повний список літератури, що включає 38 джерел, знаходиться в редакції.

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, № 8 (121), 2019 р.



Фитотерапия острого бронхита с позиций доказательной медицины

При лечении пациента с неосложненным ОБ врач нередко сталкивается с такой проблемой: с одной стороны, необходимо смягчить симптомы у конкретного пациента, а с другой – важно учитывать безопасность и экономическую целесообразность при назначении того или иного препарата. Сегодня лидирующие позиции в лечении многих заболеваний все чаще занимают современные фитопрепараты. Примером этому служит использование при остром бронхите (ОБ) комбинированного растительного препарата Бронхипрет®, чья эффективность и безопасность подтверждены результатами клинических исследований.

В двух проведенных клинических исследованиях было подтверждено, что при лечении ОБ комбинации растительных экстрактов могут считаться терапией первого выбора.

Дизайн указанных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований был идентичным и соответствовал современным требованиям стандарта GCP (Gold Clinical Practice). Метод терапии отличался лишь в назначении различных форм препарата (сироп или таблетки). В каждом из двух исследований проводился анализ данных 361 взрослого пациента с ОБ. В исследованиях применялся комбинированный растительный препарат Бронхипрет® в двух различных формах – сироп на основе жидкого экстракта тимьяна (BNO 1561) и жидкого экстракта плюща (BNO 1511), а также таблетки, содержащие сухой экстракт тимьяна (BNO 1018) и сухой экстракт корней первоцвета (BNO 1535).

В исследование включали пациентов с бронхитом, сопровождавшимся образованием мокроты в бронхах и затрудненным откашливанием в течение максимум 2 дней, и наличием минимум десяти приступов кашля до начала лечения. Тяжесть течения заболевания определяли по шкале тяжести бронхита BSS (Bronchitis Severity Score) как ≥ 5 баллов. В настоящее время BSS считается общепризнанной шкалой для оценки тяжести течения ОБ и включает такие симптомы:

- кашель;
- выделение мокроты;
- боль в груди при кашле;
- затрудненность дыхания;
- хрипы при прослушивании.

В ходе первого исследования пациенты ($n=182$) получали либо жидкий экстракт тимьяна (BNO 1561) в комбинации с жидким экстрактом плюща (BNO 1511), либо плацебо ($n=179$). Во время второго исследования больные ($n=183$) принимали либо таблетки, покрытые оболочкой, содержащие сухой экстракт тимьяна (BNO 1018), в комбинации с сухим экстрактом корней первоцвета (BNO 1535), либо плацебо ($n=178$). Количество приступов кашля пациенты документировали с помощью ручного счетчика и заносили в дневник следующие данные: нарушения сна, связанные с кашлем; возможность откашливания; информацию об общем состоянии здоровья.

После первичного осмотра состояние пациентов оценивали в ходе двух контрольных осмотров на 4-й и 10-й день терапии. При этом контролировалась имеющаяся симптоматика и оценивалась степень улучшения состояния больных по сравнению с исходным уровнем; документировались нежелательные явления. Пациентов со значительным улучшением симптоматики (на 70%) либо ее полным исчезновением относили к «группе реакции».

Отдельно фиксировали такие параметры:

- количество пациентов без приступов кашля в конце лечения;
- время, необходимое для сокращения частоты приступов кашля на 50%;
- численность «группы реакции»; качество мокроты;
- нарушения ночного сна, связанные с кашлем;
- возможность откашливания и общее самочувствие.

Комбинации растений по эффективности значительно превосходят плацебо

Первичным результатом исследований было сокращение частоты приступов кашля на 7-9-й день по сравнению с исходным состоянием пациента. Как при терапии сиропом Бронхипрет® на основе тимьяна и плюща, так и при лечении таблетками, содержащими тимьян и первоцвет, у пациентов во время лечения возникало заметно меньше приступов кашля, чем при приеме плацебо. В обоих случаях применение препарата привело к более значимому сокращению приступов кашля по сравнению с плацебо. Это различие стало заметно уже на 4-й день применения сиропа и на 5-й день приема таблеток, покрытых оболочкой.

В результате при терапии с использованием сиропа на основе тимьяна и плюща частота приступов кашля сократилась на 68,7% против 47,6% при применении плацебо. Прием таблеток, содержащих комбинацию тимьяна и первоцвета, продемонстрировал практически идентичные результаты: численность приступов кашля сократилась на 67,1% против 51,3% при применении плацебо.

В ходе исследований было выявлено, что снижение частоты приступов кашля в 2 раза по сравнению с исходным состоянием у 50% больных в группе лечения Бронхипретом наблюдалось на 2 дня раньше, чем в группе плацебо.

Таким образом, указанные комбинации экстрактов быстро и заметно улучшали типичную для бронхита симптоматику. При применении комбинации тимьяна и плюща уровень BSS сократился с 8,2 балла в начале лечения до 1,6 балла через 10 дней терапии (при использовании плацебо – с 8,3 до 3,3 балла соответственно). Аналогичная динамика отмечалась при назначении таблеток, содержащих тимьян и первоцвет. При этом уровень BSS удалось сократить с 7,9 до 1,7 балла (при применении плацебо – с 7,6 до 3,5 балла; рис.).

«Группа реакции» среди пациентов, принимавших тестируемый препарат, была более многочисленной, чем среди больных, получавших плацебо. Так, количество пациентов, включенных в «группу реакции», среди получавших сироп на основе тимьяна и плюща, уже на 4-й день составило 83,0% (при применении плацебо – 53,9%). На том же этапе лечения больных, получавших таблетированную форму препарата, врачи зафиксировали полное или почти полное излечение бронхита в 77,5% случаев (у пациентов, получавших плацебо, – 60,1%).

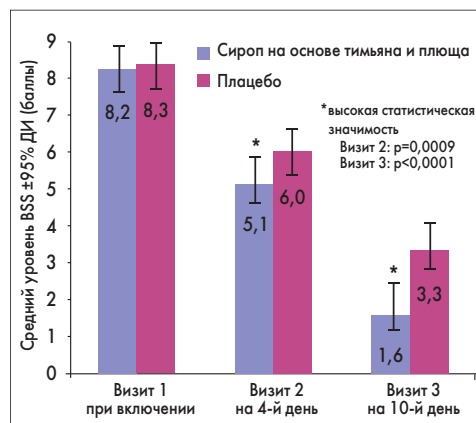


Рис. Улучшение симптоматики бронхита на фоне терапии с помощью сиропа на основе тимьяна и плюща

Протестированные специальные экстракты соответствуют критериям доказательной медицины

В директиве Немецкого пульмонологического общества (2004) указано: «В отношении терапии кашля (имеется в виду кашель при остром простудном заболевании) с помощью секретолитиков, фитотерапевтических препаратов или домашних средств (мед) рекомендации, базирующиеся на данных доказательной медицины, отсутствуют». Это положение нуждается в пересмотре с учетом результатов проведенного исследования, которое соответствует уровню доказательности Ib (доказательство путем проведения соответствующего запланированного рандомизированного контролируемого исследования) и отвечает всем современным требованиям стандарта GCP (Good Clinical Practice). Благодаря этому протестированный фитопрепарат получает научно обоснованное преимущество, в том числе по сравнению с широко применяемыми синтетическими секретолитиками.

Однако полученные доказательства эффективности не могут быть распространены на другие комбинированные лекарственные средства, изготовленные из тех же лекарственных растений. Это связано с тем, что растительные экстракты представляют собой сложные смеси биологически активных

веществ, качественный и количественный состав которых зависит не только от качества растительного сырья и используемых частей растения, но также от технологий и процесса производства.

Эффективность и безопасность при лечении детей

При лечении детей, страдающих ОБ, для улучшения мукоцилиарного клиренса особенно важно использование секретолитиков на ранней стадии заболевания. Результаты проспективного исследования применения лекарственных средств (1234 детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет) подтверждают, что комбинация жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща (Бронхипрет® сироп) является хорошей альтернативой для терапии ОБ, в том числе у детей и подростков.

Препараты Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТР таблетки, несмотря на разные действующие компоненты в их составе, обладают одинаково высокой эффективностью и отличной переносимостью. Целесообразность назначения этих препаратов для терапии ОБ с продуктивным кашлем подтверждена данными доказательной медицины. Назначение препаратов на ранних стадиях заболевания позволяет быстро и эффективно снизить степень выраженности типичных симптомов, улучшить самочувствие пациента и препятствует развитию осложнений. Бронхипрет® сироп разрешен к применению при лечении детей в возрасте от 1 года.

Статья печатается в сокращении.
Medical Nature, №1, 2009 г.



Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®

- полегшує відкашлювання¹
- усуває запалення²
- зменшує напади кашлю³

Розкриваючи силу рослин

корінь первоцвіту

трава чабрецю

листя плюща

Бронхипрет®, Показання для застосування: лікування запалених захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. Дозування: Бронхипрет® сироп 50мл/100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у подільних випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції. 1. Ismail et al., Bronchipret® in cases of acute bronchitis, Schw. Zschr. GanzheitsMedizin 15, 2003, 171-175. 2. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing dried combination of thyme herb and primula root extracts, Jan Seibel et al., Meinhof Wonnemann, Oliver Wertz and Martin D. Lehner, Clinical Phytoscience (2018) 4:4 DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 3. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial, Kemmerich B1, Ebenhardt R, Stimmer H, Arzneimittelforschung, 2006;56(9):652-60. Бронхипрет® таблетки: Р.Л. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. Бронхипрет® сироп: Р.Л. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р. ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Книжний Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Оптимальна тактика сімейного лікаря при загостренні бронхіальної астми

Протягом останніх трьох десятиліть рівень захворюваності на бронхіальну астму (БА) стрімко зростає: приблизно 334 млн людей в усьому світі живуть із цим діагнозом. Особливо відчутно захворювання впливає на педіатричну популяцію: за частотою БА посідає перше місце серед хронічних захворювань у дітей. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень саме на загострення БА припадає понад 30% усіх дитячих госпіталізацій. І ще одна невтішна статистика – щороку від БА помирає майже 489 тис осіб, тобто понад 1300 щодня [1]. Надзвичайну гостроту проблеми підкреслює й той факт, що особливості перебігу та лікування БА часто стають темою численних науково-практичних заходів. Не став виключенням і XII Національний астма-конгрес, який відбувся 17 жовтня 2019 р. у Києві. Під егідою ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» було проведено конференцію «Бронхообструктивні захворювання: від загальних стандартних схем лікування до персоналізованої медицини».

Порядок денний заходу включав низку питань, які були цікаві не лише пульмонологам, але й представникам суміжних спеціальностей. З доповіддю про роль сімейного лікаря в невідкладній допомозі при БА виступив завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Юрій Михайлович Мостовой.



Ю.М. Мостовой

— Загострення БА — це патологічний стан, який характеризується збільшенням частоти й тяжкості епізодів ядухи, наростаючої задишки, кашлю, свистячих хрипів, стиснення в грудній клітці, що потребує зміни звичайного режиму терапії [2].

Фактори ризику розвитку загострень БА:

- неадекватна базисна терапія, зокрема відсутність призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), та низька прихильність пацієнтів до лікування;
- наявність супутніх захворювань (риносинуситу, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, харчової алергії, ожиріння);
- неконтрольований перебіг БА;
- надмірне використання β_2 -агоністів короткої дії (БАКД);
- об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) <60% від належного значення;
- психосоціальні проблеми;
- зовнішні чинники, наприклад куріння й алергізація;
- еозинофілія крові та харкотиння;
- вагітність;
- наявність ≥ 1 попереднього важкого загострення протягом останніх 12 місяців.

Клінічно загострення БА проявляється погіршенням попередньо стабільного перебігу захворювання. Найчастіше пацієнти скаржаться на зростання інтенсивності задишки та ядухи та їх появу під час розмови та/або в спокої, посилення

інтенсивності свистячого дихання та непродуктивного кашлю, зникнення харкотиння, посилення відчуття стиснення грудної клітки.

На амбулаторному етапі загострення БА зазвичай доводиться усувати сімейним лікарем. Йдеться передусім про пацієнтів із нетяжкими загостреннями, для яких характерне зниження ПШВ на 25-50%, нічні пробудження внаслідок БА та підвищення потреби в БАКД. У січні-лютому 2019 р. було проведено анонімне анкетування серед 175 сімейних лікарів Вінниці, на чиему спостереженні знаходиться приблизно 1090 хворих із верифікованим діагнозом БА. На думку лікарів, 63,9% хворих мали контрольований, 23,5% — частково контрольований і 10,4% — неконтрольований перебіг захворювання. У 94,8% пацієнтів було від 1 до 3 загострень на рік [3]. Річна частота загострень та структура спеціалістів, які надавали медичну допомогу, відображені на рисунках 1 та 2 відповідно. Отже, сімейні лікарі надавали пацієнтам допомогу більш як у 50% випадків загострень.

Результати анкетування показали, що сімейні лікарі мають доволі неоднозначні уявлення про критерії контролю БА. Що, звичайно, негативно впливає на оцінку тяжкості загострення та вибір оптимальної лікувальної тактики. Стратифікація загострень БА та їх критерії представлені в таблиці. Наявність хоча б одного із зазначених критеріїв свідчить про розвиток загострення і потребує невідкладних дій лікаря.

Відповідно до наказу МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі», лікування загострень БА може проводитися амбулаторно [4]. Головною метою лікування загострень БА є якомога швидке усунення бронхіальної обструкції та гіпоксемії й запобігання подальшим рецидивам і загостреннями. В Україні поширеною практикою для усунення загострення БА на госпітальному та амбулаторному рівні є небулайзерна терапія.

Лікування пацієнта з легким або середньотяжким загостренням БА, згідно з рекомендаціями, включає:

- **БАКД** — 4-10 інгаляцій через дозований аерозольний інгалятор (ДАІ) + спейсер: 4 вдихи спочатку і ще 2 вдихи кожні 2 хв залежно від відповіді, максимум до 10 вдихів,

або **небулізація БАКД** (сальбутамол 5 мг (2 небули): кратність введення — 3 р/год до поліпшення стану; краще за допомогою пристроїв, які працюють від кисню. Якщо тривалість інгаляції перевищуватиме 10 хв, вміст небул спочатку розчиняють у 3-5 мл фізіологічного розчину. У разі тривалості інгаляції до 10 хв сальбутамол інгалюють без попереднього розведення.

- **Преднізолон** 40-50 мг перорально впродовж 5-7 днів. За неефективності дозу можна збільшити до 60-80 мг.

Системні ГКС прискорюють лікування загострень БА і можуть призначатися

при всіх, у тому числі легких, загостреннях БА, якщо початкова терапія інгаляційними БАКД не допомогла досягти тривалого покращання. Завершувати курс системних ГКС можна без поступового зниження дози, за виключенням випадків, коли пацієнт отримував системні ГКС на постійній основі до загострення.

Альтернативою системним ГКС можуть бути надвисокі дози інгаляційних ГКС, наприклад флютиказону пропіонату. Результати досліджень показали, що ефективність інгаляційного флютиказону пропіонату зрівняна з пероральним преднізолоном у період загострення. На досвіді призначення в терапії загострень БА небулізованого флютиказону (2-4 мг/добу) останній, порівняно із системними стероїдами, за дією на функціональні параметри та за впливом на клінічні показники, а також за зменшенням ризику побічних ефектів перевершує системні глюкокортикостероїди [8].

- **Киснетерапія** (ціль SatO₂ 93-95%). Відповідь на лікування оцінюється через 1 годину.

Інгаляційне застосування β_2 -агоністів короткої дії при тяжкому загостренні БА розглядається в числі заходів першої лінії. Їх призначення показано практично в усіх випадках (GINA 2019).

Згідно з наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі»

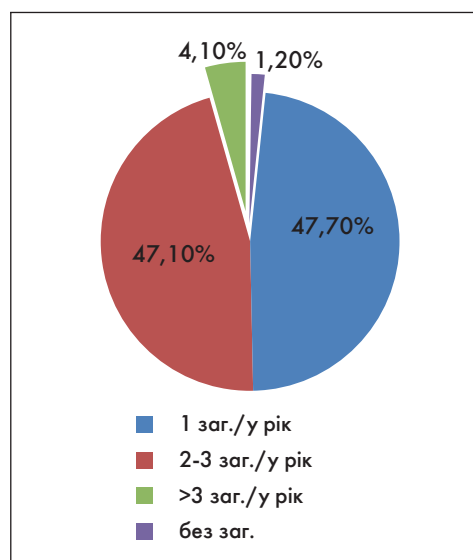


Рис. 1. Частота загострень БА в рік

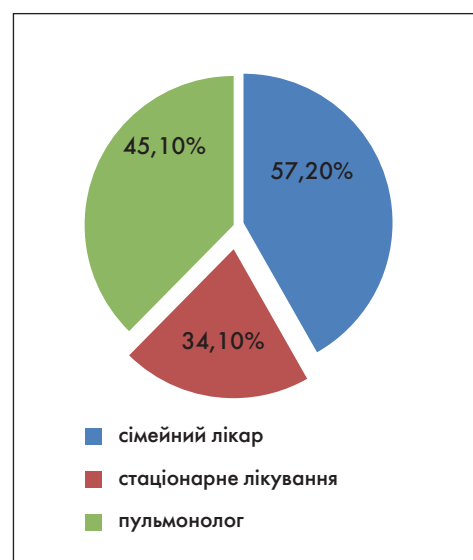


Рис. 2. Курація загострень БА

Таблиця. Стратифікація загострень БА та їх критерії	
Тяжкість загострення БА	Критерії
Легке або середньотяжке	- Посилення симптомів БА. - ПШВ — 50-75% від кращого значення. - Збільшення частоти використання препаратів швидкої допомоги (БАКД) >50% або додаткове їх використання за допомогою небулайзера. - Нічні пробудження через симптоми БА, що потребують використання БАКД
Тяжке	- ПШВ — 33-50% від кращого значення. - Тахіпное >25/хв. - Пульс >110 уд./хв. - Неможливість вимовити фразу на одному видосі
Життєзагрожуюче	- ПШВ — <33% від кращого значення. - SaO₂ <33%, PaO₂ <60 мм рт. ст., нормокапія (PaCO₂ 35-45 мм рт. ст.). - Ціаноз, слабкі дихальні зусилля, брадикардія, гіпотензія, втома, ступор, сопор, кома
Близьке до фатального	- Гіперкапія (PaCO₂ >45 мм рт. ст.). - Потреба у проведенні механічної вентиляції легень

розглядається застосування небулайзера для усунення загострення БА. Можливе застосування розчинів бронхолітиків, зокрема БАКД (сальбутамол) та ІГКС (флютиказону пропіонат), за допомогою небулайзера як на амбулаторному, так і на госпітальному етапах. Спейсери в нашій країні використовуються рідко. Українським пацієнтам доступна зручна альтернатива у вигляді небулайзерної терапії.

Сьогодні в практиці сімейного лікаря доступний для призначення препарат сальбутамолу, синтезований без включення сірчаної кислоти в допоміжні речовини – препарат Небутамол®. Згідно з інструкцією Небутамол® усуває бронхоспазм уже на 4-5-й хв небулізації. Порівняльна клінічна ефективність препарату Небутамол® та оригінального сальбутамолу була підтверджена в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського у дослідженні зі 150 пацієнтами із загостренням БА. За своїми фармакокінетичними властивостями препарат подібний до оригінальної молекули, що пояснює його високу терапевтичну ефективність. Отже важливою характеристикою препарату Небутамол® є **відсутність у складі допоміжних речовин сірчаної кислоти**.

При виборі засобів для протизапальної терапії в разі загострень БА треба пам'ятати, що альтернативою системним кортикостероїдам є високі дози ІГКС – флютиказону пропіонат, який є діючою речовиною препарату Небуфлюзон®. Флютиказону пропіонат має високу спорідненість до ГКС-рецепторів людини, а значить, високу ефективність молекули у виконанні свого основного завдання – усунення запалення [5]. Результати досліджень показали, що флютиказону пропіонат має порівняну ефективність із системними ГКС [6]. Водночас флютиказону пропіонат (Небуфлюзон®) характеризується низькою системною активністю, що забезпечує препарату належний профіль безпека/ефективність [5].

Згідно з останньою, оновленою, версією GINA 2019 раннє призначення інгаляційних ГКС, одразу після встановлення діагнозу БА, дає можливість ефективніше зберегти легеневу функцію, ніж у разі початку лікування через 2-4 роки після встановлення діагнозу. Пацієнти, які не отримують інгаляційних ГКС, більш схильні до тяжких загострень та швидшого зниження спірометричних показників функції легень [2]. Хворі на БА мають бути проінформовані про те, що зростання інтенсивності задишки, частоти нападів ядухи, інтенсивності свистячого дихання та посилення непродуктивного кашлю є ключовими ознаками появи загострення БА.

Хоча призначення ІГКС забезпечує покращення прогнозу та запобігає ремоделиванню дихальних шляхів у пацієнтів із БА, саме швидке зняття симптомів загострення впливає на комплаєнс хворих. З цією метою доцільніше призначати БАКД, зокрема сальбутамол.

Встановлено, що 42,4% сімейних лікарів призначають системні ГКС для лікування загострень БА. Однак 14,4% лікарів сімейної медицини не приділяють належної уваги відмінностям використання у своїй практиці ГКС системної та місцевої дії. Цю обставину слід взяти до уваги та продовжувати проведення освітніх програм для лікарів.

Безсумнівним позитивом виявився й той факт, що абсолютна більшість

сімейних лікарів (94,4%) використовують для лікування загострень БА метод небулізації.

Згідно з результатами згаданого анонімного опитування (n=175) небулайзерну терапію при загостреннях БА використовують 159 (91%) сімейних лікарів. З них 115 віддають перевагу небулізованому сальбутамолу, а 76 – небулізованому флютиказону пропіонату [3].

Таким чином, сьогодні в арсеналі сімейних лікарів є два сучасні та доступні препарати Небутамол® та Небуфлюзон®, які методом небулізації можуть застосовуватися в терапії загострень БА.

Отже, основою ведення пацієнта з БА є використання інгаляційних ГКС і БАКД. Лінійка високоякісних інгаляційних засобів для контролю симптомів БА представлена на вітчизняному ринку українською компанією «Юрія Фарм» під торговими марками Небутамол® (діюча речовина сальбутамол) та Небуфлюзон® (діюча речовина флютиказону пропіонат). Їхні ефективність і безпека підтверджені не лише результатами масштабних контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, але й тривалим досвідом використання в умовах реальної клінічної практики. Це робить препарати Небутамол® та Небуфлюзон® надійним комплексним рішенням для ведення пацієнтів із загостреннями БА.

Література

1. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease. Second Edition, 2017.
2. Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2019.
3. Ю.М. Мостовой, Т.В. Константинович, А.В. Демчук. Невідкладна допомога при загостренні бронхіальної астми: як має діяти сімейний лікар? Asthma and Allergy. – No 4. – 2019.
4. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».
5. С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева НДІ пульмонології. Інгаляційні глюкокортикостероїди при обструктивних хворобах легень.
6. Rodrigo G.J. Comparison of Inhaled Fluticasone with Intravenous Hydrocortisone in the Treatment of Adult Acute Asthma. 2005.
7. A.I. Manjra, J. Price. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma.
8. С.С. Солдатченко, С.Г. Дониц, І.П. Игнатонис. Небулайзерная терапия тяжелого обострения бронхиальной астмы <https://www.health-ua.org/faq/pulmonologiya-ftiziatrya/821.html>

Підготувала Ганна Кирпач



АДРЕСНА ДОСТАВКА ЛІКІВ

при бронхообструктивному синдромі

Ulaizer™

Home

A Breath of Life

– УСУНЕННЯ БРОНХОСПАЗМУ
ВЖЕ НА 4-5 ХВИЛИН!

– ПОТУЖНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ
НЕБУЛІЗОВАНОГО ГОРМОНУ

Небулайзер компресорний
Юлайзер™ Home
З ЮЛАЙЗЕР™ ЛІКИ
ДІЮТЬ ТАМ, ДЕ ТРЕБА!

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ НЕБУТАМОЛ®. Склад: діюча речовина – сальбутамол; 1 контейнер містить 2,0 мг або 2,5 мг сальбутамолу сульфату в перерахунку на сальбутамол. Показання. Препарат показаний для усунення нападів бронхіальної астми, а також для лікування хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень. Протипоказання. Гіперчутливість в анамнезі до компонентів препарату. Не застосовується при загрозі викидня. Побічні реакції: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, бронхоспазм; артеріальна гіпотензія і колапс, рідко – гіпокаліємія, часто – тремор, головний біль, дуже рідко – гіперактивність, дуже рідко – порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків; суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія, периферична вазодилатація, частота не визначена – ішемія міокарда, дуже рідко – парадоксальний бронхоспазм. Передозування: зміни, що минують, фармакологічно індуковані бета-агоністами (наприклад, тахікардія, тремор, головний біль, гіпокаліємія). Лікування: припинення прийому сальбутамолу і початок відповідної симптоматичної терапії (призначення кардіоселективних бета-блокаторів для лікування пацієнтів з серцевою симптоматикою). РС UA/12488/01/01

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ НЕБУФЛЮЗОН®. Склад: діюча речовина: флютиказону пропіонат; 1 мл суспензії містить флутиказону пропіонату 1 мг. Показання. Дорослі і діти старше 16 років: профілактичне застосування при тяжкого ступеня астмі (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів), лікування загострень астми. Діти у віці від 4 до 16 років: Лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. Побічні реакції: кандидоз порожнини рота і глотки; дуже рідко ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та / або бронхоспазм) та анафілактичні реакції; дуже рідко синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток, катаракта і глаукома; дуже рідко гіперлікемія. РС UA/12542/01/01
Сертифікат Юлайзер™ №PR.291-17. Дійсний до 27 липня 2022 р.

Цей матеріал призначений тільки для медичних спеціалістів та для поширення під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати продукцію з метою, що відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з повним текстом інструкції до виробу медичного призначення або лікарського засобу.

ЮРІЯ-ФАРМ

03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +380 (44) 275-01-08,
275-92-42
www.uf.ua www.ulaizer.com



SCAN ME

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19): стандарты медичної допомоги

Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 552

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19); шифр за МКХ-10: U07.1 2019-nCoV гостра респіраторна хвороба [тимчасова назва]

Стандарт 1. Організація моніторингу та заходи в осередку інфікування SARS-CoV-2

Обґрунтування

У зв'язку з обмеженими знаннями про COVID-19 швидке виявлення нових випадків, реєстрація та моніторинг випадків інфікування та захворювання, розслідування їх контактів є надзвичайно важливими. Епідеміологічна інформація необхідна для управління заходами реагування та інформування ВООЗ.

Обов'язкові критерії якості

1. Лікар, який виявив у хворого COVID-19, реєструє випадок за формою первинної облікової документації № 058/о «Екстрене повідомлення про інфекційне захворювання, харчове, гостре професійне отруєння, незвичайну реакцію на щеплення», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 січня 2006 р. № 1, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 8 червня 2006 р. за № 686/12560, та інформує керівництво закладу охорони здоров'я для організації подальшого клінічного спостереження, своєчасної медичної допомоги та протиепідемічних заходів індивідуального рівня і на рівні громади.

2. Здійснюється розслідування контактів і подальший контроль осіб, які мали контакт із хворими на COVID-19 (додатки 1, 2).

3. Усі медичні працівники, які безпосередньо надають медичну допомогу, контактують із біологічними матеріалами пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, застосовують засоби індивідуального захисту від інфекційного захворювання (додаток 3).

4. Моніторинг стану здоров'я медичних працівників, які безпосередньо надають медичну допомогу пацієнтам, інфікованим SARS-CoV-2, контактують із біологічними зразками та матеріалами пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, здійснюється протягом 14 днів після останнього контакту і включає вимірювання температури, оцінку скарг та фізикальне обстеження, серологічне та лабораторне тестування.

5. Медичні працівники, які зазначені в пункті 3 Стандарту 1, визнаються контактними щодо інфікування SARS-CoV-2 та підпадають під дію пункту 2 Стандарту 1.

6. Особи, підозрювані щодо інфікування SARS-CoV-2, перевіряються шляхом лабораторного тестування. Виходячи з клінічної необхідності, тестування може бути застосоване для групи гострих респіраторних захворювань серед медичних працівників, які працюють в осередку інфікування.

7. Зразки матеріалу для лабораторного тестування на SARS-CoV-2 збираються з нижніх дихальних шляхів (НДШ) (такі як мокротиння, ендотрахеальний аспірат або рідина бронхоальвеолярного лаважу, БАЛ). Якщо в пацієнтів немає симптомів захворювання НДШ або є клінічні ознаки цього, але збір матеріалу з НДШ неможливий, слід збирати зразки верхніх дихальних шляхів (ВДШ) (носоглотковий аспірат або комбіновані назофарингеальні та орофарингеальні тампони).

8. Якщо результати початкового тестування є негативними в пацієнта, який є підозрюваним на COVID-19, у такого пацієнта повторно збирають зразки з різних ділянок ДШ (ніс, мокротиння, ендотрахеальний аспірат), можуть також бути зібрані такі зразки, як кров, сеча та випорожнення, щоб контролювати наявність/виділення вірусу SARS-CoV-2.

Стандарт 2. Амбулаторна медична допомога для пацієнтів із підозрою на COVID-19, що має легку форму захворювання, та ведення контактних осіб

Обґрунтування

Пацієнтам із підозрою на COVID-19, з легкою формою захворювання, включаючи ситуації, коли стаціонарна допомога недоступна, або у випадку інформованої відмови від госпіталізації можуть знадобитися амбулаторні умови для надання медичної допомоги.

Якщо є важлива причина, пацієнтів із легкою формою захворювання та без серйозних хронічних захворювань, можна лікувати в домашніх умовах. Така допомога в домашніх умовах застосовується і до одужуючих пацієнтів, які вже не потребують госпіталізації.

Обов'язкові критерії якості

- Рішення щодо медичної допомоги в домашніх умовах приймається після оцінки безпеки домашнього середовища пацієнта та ретельної клінічної оцінки стану пацієнта. Легкими симптомами вважаються невисока гарячка — до 38 °С, кашель, нездужання, ринорея, біль у горлі без будь-яких серйозних симптомів (такі як задишка або утруднене дихання, посилення дихання, наявність мокротиння або кровохаркання), шлунково-кишкові симптоми (такі як нудота, блювання та/або діарея) і без змін психічного стану (тобто без сплутаності свідомості, млявості). Обґрунтування рішення про амбулаторне лікування вноситься в медичну документацію пацієнта.
- Закладом охорони здоров'я, який відповідає за організацію медичної допомоги в регіоні, встановлюється зв'язок із лікарем закладу охорони здоров'я, який надає медичну допомогу вдома до повного одужання пацієнта.
- Медичний персонал бере участь у контролі поточного стану здоров'я пацієнта та контактних осіб шляхом регулярних (наприклад, щоденних) відвідувань, проводячи діагностичні тести, якщо це необхідно. У разі неможливості відвідувань контроль поточного стану здоров'я здійснюється в телефонному режимі.
- Пацієнтів та спільно проживаючих із ним осіб інформують: про особисту гігієну, основні заходи профілактики хвороби, як максимально безпечно доглядати за підозрюваним інфікованим членом родини та запобігати поширенню хвороби при побутових контактах. Пацієнту та членам родини надається постійна підтримка та проводиться моніторинг стану здоров'я. Перевіряється дотримання ними наданих рекомендацій з розміщення та догляду за пацієнтом із COVID-19 (додаток 4).
- Медичні працівники, які надають медичну допомогу в домашніх умовах, самостійно здійснюють оцінку ризику для вибору та застосування відповідного засобу індивідуального захисту (ЗІЗ).
- Ведення контактних осіб включає моніторинг стану здоров'я протягом 14 днів з останнього дня можливого контакту.
- Особам (у тому числі медичним працівникам), які, можливо, контактували з підозрюваними на наявність COVID-19:
 - забезпечується сталий зв'язок із медичним працівником протягом періоду спостереження;
 - призначається опитування щодо поточного стану здоров'я шляхом регулярних (наприклад, щоденних) відвідувань, проводячи діагностичні тести, якщо це необхідно. У разі неможливості відвідувань контроль поточного стану здоров'я здійснюється в телефонному режимі;
 - надається інформація, куди звертатися за допомогою, якщо стан здоров'я контактної особи погіршується, та яких заходів безпеки слід дотримуватись, а також стосовно найбільш відповідного способу транспортування, визначеного часу та місця входу до призначеного закладу охорони здоров'я (додаток 5).

Стандарт 3. Клінічне лікування тяжкої гострої респіраторної інфекції за підозри на COVID-19

Обґрунтування

З огляду на обмежені на сьогодні знання про COVID-19 та шляхи її передачі, ВООЗ рекомендує виділяти підозрювані випадки інфікування SARS-CoV-2 та контролювати їх у стаціонарних умовах. Це надасть можливість забезпечити як безпеку, так і якість медичної допомоги (у разі погіршення симптомів пацієнтів) та безпеку громадського здоров'я. За підозри на COVID-19 госпіталізації потребують дорослі та діти з тяжкою гострою респіраторною інфекцією (ТГРІ).

Обов'язкові критерії якості

1. При надходженні пацієнта до закладу охорони здоров'я здійснюють сортування, а саме: раннє розпізнавання хворих на ТГРІ, пов'язане з COVID-19 (додаток 6), оцінюють тяжкість захворювання та за необхідності починають заходи медичної допомоги (додаток 7).

2. Стандартні заходи безпеки включають гігієну рук; використання ЗІЗ для уникнення прямого контакту з кров'ю, біологічними рідиною організму, виділеннями (включаючи дихальні секрети) та неущождженою шкірою, запобігання травмуванню голкою або гострими предметами; безпечне поводження з відходами; очищення та дезінфекція обладнання (додаток 8).

3. Пацієнтам із ТГРІ та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), гіпоксемією або шоком рання підтримувальна терапія та моніторинг надається негайно (додаток 9). Усі зони, де доглядають хворих на ТГРІ, обладнані пульсоксиметрами, функціонуючими кисневими системами та одноразовими кисневими інтерфейсами (назальними канюлями, простими масками для обличчя та масками з резервуарним мішком).

4. Пацієнтам із ТГРІ забезпечується моніторинг та корекція лікувальних заходів залежно від супутніх патологічних станів, цінностей та вподобань пацієнта щодо втручання

з забезпечення життєздатності шляхом активного спілкування з пацієнтами та сім'ями, надається підтримка та прогностична інформація.

5. Збір зразків для лабораторної діагностики здійснюється з урахуванням клінічної картини з використанням ЗІЗ (додаток 10).

6. У хворих на COVID-19 за неефективності терапії киснем ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$) проводиться оцінка щодо ГРДС та гіпоксемічної дихальної недостатності та, за необхідності, відповідне лікування (додаток 11).

7. Ознаки септичного шоку у хворих на COVID-19 вчасно виявляються, та, за необхідності, здійснюється відповідне лікування (додаток 12).

8. Усім лежачим пацієнтам із тяжким перебігом хвороби здійснюється профілактика загальних ускладнень (додаток 13).

9. Вагітним жінкам із підозрою або підтвердженою COVID-19 проводиться терапія, як описано в критерії 3, з урахуванням стандартів ведення вагітності. Використання досліджуваних терапевтичних препаратів поза межами клінічного дослідження розглядається на основі індивідуального аналізу ризику та користі на основі потенційної користі для матері та безпеки для плода за консультацією досвідчених акушерів та за рішенням консиліуму. Рішення щодо екстрених пологів та припинення вагітності розглядається та ґрунтується на багатьох чинниках: вік гестації, стан матері та стабільність плоду після мультидисциплінарних консультацій з акушерами, неонатологами та фахівцями з інтенсивної терапії.

10. Здійснюється пошук методів лікування та проводяться клінічні дослідження COVID-19. В зв'язку з відсутністю специфічного лікування до пацієнтів із підозрою або підтвердженою COVID-19 застосовують неліцензовані методи втручання, зокрема лікування поза інструкцією, за рішенням консиліуму.

Додатки до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)»

Додаток 1. Визначення контакту

Контактний/а – це особа, яка відповідає будь-якому з наступних критеріїв:

- надання прямої медичної допомоги пацієнтам із COVID-19, робота з медичними працівниками, зараженими SARS-CoV-2, відвідування пацієнтів або перебування в одному приміщенні (у тому самому тісному середовищі) з пацієнтом із COVID-19;
- спільна робота або навчання в безпосередній близькості з пацієнтом із COVID-19;
- поїздка разом із пацієнтом із COVID-19 у будь-якому транспорті;
- проживання в одному домогосподарстві з хворим на COVID-19 протягом 14 днів після виникнення симптомів у пацієнта.

Додаток 2. Моніторинг контактів хворого на COVID-19

1. Моніторинг контактів вірогідних та підтверджених випадків: контактних осіб слід контролювати протягом 14 днів від останнього незахищеного контакту. Контактним особам рекомендується обмежувати подорожі та пересування.

2. Моніторинг органами та структурними підрозділами закладів охорони здоров'я може здійснюватися через побутові чи онлайн візити або телефоном, щоб перевірити наявність симптомів.

3. Будь-яка контактна особа, яка захворіла і відповідає визначенню випадку COVID-19, стає підозрюваною на наявність SARS-CoV-2 і мусить бути перевірена.

4. Контактні особи будь-яких нещодавно виявлених ймовірних або підтверджених випадків COVID-19 мають бути встановлені та підлягають моніторингу стану здоров'я.

Додаток 3. Засоби індивідуального захисту

1. Рукавички для огляду: рукавички для огляду з нітриту, без порошку, стерильні. Довжина манжети переважно досягає середини передпліччя (наприклад, загальна довжина не менше 280 мм). Розміри S, M, L.

2. Щиток для лиця: виготовлений з прозорого пластику, забезпечує хорошу видимість як для користувача, так і для пацієнта, стійкий до запотівання (бажано), повністю покриває сторони й довжину обличчя, багато- (виготовлені з міцного матеріалу, які можна очистити та дезінфікувати) або одноразові.

3. Окуляри захисні: добре прилягають до шкіри обличчя, гнучка рамка з [полівінілхлориду] ПВХ, яка легко вписується в контури обличчя рівномірним тиском, закриває очі та навколишні ділянки, вміщує окуляри для корекції зору, прозору пластикову лінзу із захистом подряпин, непряма вентиляція для уникнення запотівання, багато- (з можливістю знезараження) або одноразові.

4. Маска хірургічна: медична/хірургічна маска, з високою стійкістю до рідини, достатньою повітропроникністю, внутрішні та зовнішні поверхні мають бути чітко визначені, структурована конструкція, яка не змінює форми при використанні.

5. Халат: одноразового використання, стійкий до рідини, довжиною до середини литки, щоб покрити верх черевиків, бажано світлих кольорів для кращого виявлення можливих забруднень, з петлями для пальця/пальців або еластичною манжетою для закріплення рукавів.

Додаток 4. Рекомендації та застереження з розміщення та догляду за пацієнтом із COVID-19 у домашніх умовах

1. Розмістіть пацієнта в добре провітрюваному приміщенні.

2. Обмежте кількість доглядачів пацієнта, в ідеалі призначте одну людину не з категорії ризику. Відвідування забороняються.

3. Члени домогосподарства мають перебувати в іншій кімнаті або, якщо це неможливо, підтримувати відстань не менше 1 м від хворої людини (наприклад, спати в окремому ліжку). Винятком може вважатися мати, що годує груддю: враховуючи переваги грудного вигодовування та незначну роль грудного молока в передачі інших респіраторних вірусів, мати може продовжувати годувати груддю, водночас має носити медичну маску, коли вона знаходиться поруч із дитиною, і дотримуватися ретельної гігієни рук перед тісним контактом із дитиною, їй потрібно також застосувати інші гігієнічні заходи, описані в цьому документі.

4. Обмежте рух пацієнта та мінімізуйте загальний простір його перебування. Переконайтесь, що загальні приміщення (кухня, ванна кімната) добре провітрюються (наприклад, тримайте вікна відкритими).

5. Доглядач має носити медичну маску, яка щільно прилягає до обличчя, коли знаходиться в одній кімнаті з хворою людиною. Під час використання маски не слід торкатися до неї. Якщо маска намокла або забруднилась виділеннями, її потрібно негайно змінити. Застосовуйте одноразові маски та робіть гігієнічну обробку рук після зняття маски.

6. Проводьте гігієнічну обробку рук після будь-яких контактів із хворим або його найближчим оточенням. Гігієну рук також слід застосовувати до і після приготування їжі, перед їжею, після туалету та кожного разу, коли руки виглядають брудними. Якщо на руках відсутнє помітне забруднення, можна застосовувати витирання рук засобом на основі спирту. Здійснюйте гігієну рук із використанням мила та води, коли руки помітно забруднені. Перед тим як рекомендувати засоби для обробки рук на основі алкоголю для побутового використання, вирішіть проблему безпеки (наприклад, випадковий прийом всередину та можливість пожежі).

7. Під час використання мила та води бажано використовувати одноразові паперові рушники для рук. Якщо таких рушників немає, використовуйте окремі рушники з тканини та замініть їх, коли вони стануть вологими.

8. Обов'язково дотримуйтеся гігієни дихання як доглядачів, так і, особливо, хворих. Прикривайте рот і ніс під час кашлю або чхання за допомогою медичних масок, тканинних масок, тканин або згинання ліктя з подальшою гігієнічною обробкою рук.

9. Відмовтеся від багаторазового використання матеріалів для гігієни рота або носа або відповідним чином очищуйте їх після використання (наприклад, прання хусток за допомогою звичайного мила або миючого засобу).

10. Уникайте прямого контакту з біологічними рідиною організму, зокрема пероральними або дихальними

виділеннями та випорожненнями пацієнта. Використовуйте одноразові рукавички для догляду за ротовою порожниною або диханням та при контакті з випорожненнями, сечею та відходами. Виконуйте гігієнічну обробку рук до і після зняття рукавичок.

11. Рукавички, тканини, маски та інші відходи хворих або їх доглядальників треба складати в окремий контейнер у приміщенні, де знаходиться хвора людина, до вивезення цих відходів.

12. Уникайте інших видів можливого потрапляння виділень хворих або забруднених предметів у безпосереднє оточення здорових (наприклад, уникайте обміну зубними щітками, цигарками, спільного використання посуду, напоїв, рушників, мочалок або постільної білизни). Посуд після використання треба не викидати, а мити з милом або миючим засобом та водою.

13. Щодня чистіть та дезінфікуйте поверхні, зокрема тумбочки, покривала та інші меблі для спальні, звичайним побутовим дезінфікуючим засобом.

14. Очищайте та дезінфікуйте поверхні ванної та туалету принаймні один раз на день звичайними побутовими дезінфікуючими засобами.

15. Прати одяг, постільну білизну хворого, його банні рушники і рушники для рук, використовуючи звичайне мило та воду в разі ручного прання чи машинне прання при температурі 60-90 °C загальним побутовим миючим засобом, та ретельно висушіть. Помістіть забруднену білизну в мішок для білизни. Не струшуйте забруднену білизну та уникайте прямого контакту шкіри та одягу із забрудненими матеріалами.

16. Використовуйте одноразові рукавички та захисний одяг (наприклад, пластикові фартухи) при чищенні та обробці поверхонь, одягу чи білизни, забруднених біологічними рідинами хворого. Дотримуйтеся гігієни рук до і після зняття рукавичок.

17. Особи із симптомами хвороби мусять залишатися вдома доти, доки не буде доведена відсутність хвороби на підставі клінічних та/або лабораторних результатів (два негативних РТ-ПЛР-тести з інтервалом не менше 24 год).

18. Усі члени домогосподарства вважаються контактними, а стан їхнього здоров'я слід контролювати.

19. Якщо в когось із членів домогосподарства з'являться симптоми гострої респіраторної інфекції, у тому числі лихоманка, кашель, біль у горлі та утруднене дихання, дотримуйтеся Стандарту 1.

Додаток 5. Дії медичного працівника за появи симптомів COVID-19 у контактної особи

1. Повідомте заздалегідь заклад охорони здоров'я, що до них буде доставлена контактна особа з відповідними симптомами.

2. Під час транспортування пацієнт має бути в медичній масці.

3. Уникайте громадського транспорту для переміщення хворого до закладу охорони здоров'я; за можливості викликайте екстрену медичну допомогу або перевозьте хвору особу на приватному транспортному засобі,

якщо це можливо – з відкритими вікнами.

4. Пацієнту необхідно порадити, якщо дозволяє його/її стан, завжди дотримуватися гігієни дихання та рук; стояти або сидіти від інших на відстані від 1 м або більше під час пересування транспортом або перебування в закладі охорони здоров'я.

5. Вимоги належної гігієнічної обробки рук мають дотримуватися інші контактні особи й доглядальники.

6. Будь-які поверхні, які під час транспортування хворого були забруднені його виділеннями або рідинами, мають бути очищені та дезінфіковані звичайними побутовими засобами.

Додаток 6. Визначення пацієнтів із ТГРІ, підозрюваних на COVID-19

ТГРІ – гостре респіраторне захворювання з гарячкою в анамнезі або температурою ≥ 38 °C та кашлем протягом останніх 10 днів, що потребує госпіталізації. Однак відсутність гарячки НЕ виключає вірусну інфекцію!

Визначення випадків спостереження для COVID-19:

Пацієнт із ТГРІ (лихоманка, кашель, потреба в госпіталізації) та з іншою етіологією (пильно ставитися до можливості атипичних проявів в імунокомпрометованих пацієнтів), яка повністю пояснює клінічну картину і має принаймні один із наступних чинників:

- історія подорожі або проживання в місті Ухань (провінція Хубей, Китай) за 14 днів до появи симптомів;
- пацієнт – медичний працівник, який працював в умовах, де знаходяться хворі з тяжкими ГРВІ невідомої етіології.

Пацієнти з будь-яким гострим респіраторним захворюванням і хоча б одним із наступних чинників:

- тісний контакт із підтвердженим або ймовірним випадком COVID-19 за 14 днів до початку захворювання;
- відвідування або робота на ринку живих тварин у місті Ухані (провінція Хубей, Китай) за 14 днів до появи симптомів;
- праця або відвідування закладу охорони здоров'я за 14 днів до появи симптомів, коли повідомлялося про пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу COVID-19.

Тісний контакт визначається (епідеміологічний зв'язок стався протягом 14-денного періоду від початку хвороби в розглянутому випадку) як:

- пов'язана з охороною здоров'я експозиція, зокрема надання прямої допомоги хворим на COVID-19, співпраця з медичними працівниками, зараженими SARS-CoV-2;
- відвідування пацієнтів або перебування в тому ж тісному середовищі, що й пацієнт із COVID-19;
- праця разом у безпосередній близькості або в одному середовищі, одному приміщенні з пацієнтом із COVID-19;
- перебування разом із пацієнтом із COVID-19 у будь-якому транспорті;
- проживання в тому самому домогосподарстві, що й пацієнт із COVID-19.

Додаток 7. Клінічні синдроми, пов'язані з COVID-19	
Патологічний стан	Характеристика
Нетяжке захворювання	Пацієнти з неускладненою вірусною інфекцією ВДШ можуть мати неспецифічні симптоми, такі як гарячка, кашель, біль у горлі, закладеність носа, головний біль, біль у м'язах або нездужання. Літні та імуносупресивні пацієнти можуть мати атипові симптоми. У пацієнтів даної категорії відсутні ознаки зневоднення, сепсису або задишки
Легка пневмонія	Хворий на пневмонію та відсутність ознак тяжкої пневмонії. Дитина з тяжкою пневмонією має кашель або утруднене дихання + часте дихання: часте дихання (дихань/хв): <2 міс – ≥60; 2-11 міс – ≥50; 1-5 років – ≥40, відсутні також ознаки тяжкої пневмонії
Тяжка пневмонія	Для підлітків або дорослих: гарячка або підозра на респіраторну інфекцію + частота дихання >30 вдихів/хв, виражена дихальна недостатність або SpO ₂ <90% при спонтанному диханні в приміщенні. Дитина з кашлем або утрудненням дихання + хоча б один із наступних симптомів: центральний ціаноз або SpO ₂ <90%; виражена дихальна недостатність (наприклад, хрипи, напруження грудної клітки); ознаки пневмонії із загальними ознаками небезпеки: відмова від грудного годування та пиття, млявість чи непритомність, судоми. Можуть бути й інші ознаки пневмонії: участь допоміжних м'язів у диханні, часте дихання (дихань/хв): <2 міс – ≥60; 2-11 міс – ≥50; 1-5 років – ≥40. Діагноз – клінічний; рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (ОГК) може бути корисним
ГРДС	Початок: поява нових симптомів або погіршення респіраторних симптомів протягом одного тижня після виявленої клінічної патології. Візуалізація ОГК (рентгенографія, комп'ютерна томографія (КТ) або ультразвукове дослідження легенів): двобічна інфільтрація, не пояснена плевральним випотом, колапсом частки або легені, або вогнищами. Походження набряку легень: дихальна недостатність не повністю пояснюється серцевою недостатністю або перевантаженням рідиною. Потрібна об'єктивна оцінка (наприклад, ехокардіографія), щоб виключити гідростатичну причину набряку, якщо немає фактора ризику. Оксигенація (дорослі): легкий ГРДС: 200 мм рт. ст. <PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 мм рт. ст. (з PEEP або CPAP ≥5 см H ₂ O, або невентильований); помірний ГРДС: 100 мм рт. ст. <PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 мм рт. ст. з PEEP ≥5 см H ₂ O, або невентильований); тяжкий ГРДС: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 мм рт. ст. з PEEP ≥5 см H ₂ O, або невентильований); коли PaO ₂ недоступний, використовується SpO ₂ /FiO ₂ , при SpO ₂ /FiO ₂ ≤315 підозрюється ГРДС (у тому числі в невентильованих пацієнтів). Оксигенація (діти; OI = індекс оксигенації; OSI = індекс оксигенації за допомогою SpO₂): дворівнева HIB або CPAP ≥5 см H ₂ O через повну маску для обличчя: PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 мм рт. ст. або SpO ₂ /FiO ₂ ≤264; легкий ГРДС (інвазивно вентильований): 4 ≤ OI <7,5; помірний ГРДС (інвазивна вентиляція): 8 ≤ OI <16 або 7,5 ≤ OSI <12,3; тяжкий ГРДС (інвазивно вентильований): OI ≥16 або OSI ≥12,3
Сепсис	Дорослі: небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена порушенням імунної відповіді пацієнта на підозрювану або доведену інфекцію, що супроводжується поліорганною недостатністю. Ознаками дисфункції органів є: змінений психічний стан, утруднене або часте дихання, низьке насичення киснем, зниження діурезу, тахікардія, слабкий пульс, холодні кінцівки або артеріальна гіпотензія, зміна кольору шкіри або лабораторні докази коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високий лактат або гіпербілірубінемія. Діти: підозрювана або доведена інфекція та ≥2 критерії SIRS, з яких має бути аномальна температура або кількість лейкоцитів
Септичний шок	Дорослі: зберігається гіпотонія, незважаючи на об'ємну ресусcitaцію, потреба у вазопресорах для підтримки СерАТ ≥65 мм рт. ст. та рівня лактату в сироватці крові >2 ммоль/л. Діти: будь-яка гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск (АТ) >2 SD нижче норми за віком) або 2-3 чинники з наступного: змінений психічний стан; тахікардія або брадикардія (частота серцевих скорочень (ЧСС) <90 уд./хв або >160 уд./хв у немовлят та <70 уд./хв або >150 уд./хв у дітей); тривале капілярне наповнення (>2 с); тахіпное; строкаті шкірні петехіальні або пурпурові висипання; підвищений лактат; олігурія; гіпертермія або гіпотермія

Оцінка органної недостатності SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) коливається в межах від 0 до 24 і включає бали, пов'язані з 6 системами організму: дихальна (гіпоксемія, визначена низьким рівнем PaO₂/FiO₂), згортання (низький рівень тромбоцитів), печінка (високий білірубін), серцево-судинна (артеріальна гіпотензія), центральна нервова система (низький рівень свідомості, визначений шкалою Глазго), нирки (зниження діурез або високий вміст креатиніну). Сепсис визначається збільшенням послідовної (пов'язаної із сепсисом) оцінки за шкалою SOFA на ≥2 бали. Слід припустити, що, якщо дані недоступні, базовий показник дорівнює нулю.

Додаток 8. Заходи із запобігання та контролю для пацієнтів із підозрою або підтвердженою COVID-19	
Захід	Перелік дій
Під час сортування	Забезпечте пацієнта медичною маскою та направляйте його до окремої зони, якщо є така ізоляція. Дотримуйтеся принаймні 1 м відстані між пацієнтами з підозрою щодо COVID-19 та іншими пацієнтами. Наполягайте, щоб усі пацієнти прикривали ніс і рот під час кашлю або чхання тканиною або серветкою. Дотримуйтеся гігієни рук після контакту з дихальними виділеннями
Застосовуйте запобіжні заходи щодо повітряних крапель	Використовуйте медичну маску, якщо працюєте на відстані 1-2 м від пацієнта. Розміщуйте пацієнтів в одиночних палатах або групуєте за тим самим етіологічним діагнозом. Якщо етіологічний діагноз невідомий, пацієнтів групують за аналогічним клінічним діагнозом та на основі епідеміологічних факторів ризику з розподілом у просторі. Надаючи допомогу при тісному контакті з пацієнтом із респіраторними симптомами (наприклад, кашлем або чханням), використовуйте засоби захисту очей (маска для обличчя або окуляри). Обмежте пересування пацієнтів у приміщеннях закладу та переконайтеся, що пацієнти носять медичні маски
Застосовуйте запобіжні заходи щодо контактів	Запобіжні дії щодо повітряних крапель і контактів запобігають прямій чи опосередкованій передачі інфекції з забрудненими поверхнями чи обладнанням (тобто контакт із забрудненою ендотрахеальною/трахеостомічною трубкою/інтерфейсами). Використовуйте ЗІЗ під час входу в приміщення та зніміть ЗІЗ при виході. Якщо можливо, використовуйте одноразове або спеціальне обладнання (стетоскопи, манжети для вимірювання АТ та термометри). Якщо обладнання необхідно використовувати в різних пацієнтів, очистіть і дезінфікуйте його перед передачею від одного хворого до іншого. Переконайтеся, що медичні працівники утримуються від дотику до очей, носа та рота потенційно забрудненими рукавичками чи немитими руками. Уникайте забруднення будь-яких поверхонь, які безпосередньо не пов'язані з доглядом за пацієнтами (наприклад, дверні ручки та вимикачі світла). Забезпечте належну вентиляцію приміщення. Уникайте руху пацієнтів або транспорту. Дотримуйтеся гігієни рук
Застосовуйте заходи безпеки при виконанні процедури з формуванням повітряного аерозолю	Переконайтеся, що медичні працівники, які виконують аерозольні процедури (санация дихальних шляхів, інтубація, бронхоскопія, серцево-легенева реанімація), використовують ЗІЗ, а саме рукавички, халати з довгими рукавами, окуляри для захисту очей та респіратори твердих частинок (N ^o 95, або еквівалент FFP2, або вищий рівень захисту). За можливості використовуйте вентильовані одномісні палати під час проведення процедур із формуванням аерозолю, тобто кімнати зі зниженим тиском, що мають мінімум 12 змін повітря на годину або не менше 160 л/с, або приміщення з природною вентиляцією. Уникайте присутності зайвих людей у кімнаті

Додаток 9. Рання підтримувальна терапія за наявності ТГРІ

Ініціюйте кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулюйте швидкість потоку для досягнення цільового рівня SpO₂ ≥90% у невагітних дорослих та SpO₂ ≥92-95% у вагітних пацієнтів. Діти з екстремними ознаками (утруднене дихання або його відсутність, тяжкий ГРДС, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) мають отримувати кисневу терапію під час реанімації для досягнення SpO₂ ≥94%; в іншому випадку цільовий SpO₂ становить ≥90%.

Використовуйте запобіжні заходи при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам із ТГРІ без ознак шокового стану слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке

введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

Пацієнтам із ТГРІ з ознаками сепсису емпіричні антимікробні препарати для лікування всіх ймовірних збудників, що спричинюють ТГРІ, введіть протягом однієї години від встановлення факту сепсису. Емпіричне лікування антибіотиками має ґрунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна або госпітальна пневмонія або сепсис), епідеміологічних даних та регіональних даних про антибіотикочутливість. Терапію необхідно коригувати з огляду на результати мікробіологічних досліджень та клінічного судження.

Заборонено давати системні кортикостероїди для лікування вірусної пневмонії або ГРВІ поза клінічними випробуваннями, якщо вони не показані з іншої причини.

Уважно слідкуйте за хворими на ТРВІ щодо ознак клінічного погіршення, таких як швидко прогресуюча дихальна недостатність та сепсис, і негайно застосовуйте підтримувальну терапію. Застосування своєчасної ефективної та безпечної підтримувальної терапії є наріжним каменем лікування пацієнтів, в яких розвиваються тяжкі прояви COVID-19.

Додаток 10. Збір зразків для лабораторної діагностики COVID-19

1. Зберіть зразки з ВДШ (носоглоткові та орофарингеальні) і з НДШ (відхаркування мокротиння, ендотрахеальний аспірат або БАЛ) для тестування на SARS-CoV-2 за допомогою РТ-ПЛР.

2. У пацієнтів із механічною вентиляцією легень можна збирати тільки зразки виділень із НДШ (відхаркування мокротиння, ендотрахеальний аспірат

або бронхоальвеолярне промивання), коли вони доступні.

3. При збиранні зразків матеріалу з ВДШ використовуйте тампони (стерильний дакрон або віскоза, але не бавовна) та вірусні транспортні носії. Не торкайтеся ніздрів або мигдалин. У пацієнта з підозрою на SARS-CoV-2, особливо з пневмонією або тяжкою хворобою, один зразок із ВДШ є недостатнім, і рекомендуються додаткові зразки з ВДШ і НДШ, перевага надається зразкам із НДШ.

4. Серологічні дослідження рекомендуються для діагностичних цілей лише тоді, коли РТ-ПЛР недоступне.

5. У госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 слід повторно взяти зразки з ВДШ та НДШ для демонстрації вірусного кліренсу. Частота забору зразка – щонайменше кожні 2-4 дні, поки в клінічно здорового пацієнта не буде інтервалу не менше 24 год між двома наступними один за одним негативними результатами (обидва зразки з ВДШ і з НДШ, якщо обидва були зібрані). Якщо місцева практика боротьби з інфекцією вимагає двох негативних результатів перед відміною засобів захисту від крапель (додаток 6), зразки можна збирати щодня.

6. За наявності ресурсів бажане обстеження для виявлення ко-інфекцій іншими респіраторними вірусами, такими як грип А і В (включаючи пташиний грип), респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу, риновіруси, аденовіруси, ентеровіруси (наприклад, EVD68), метапневмовірус людини та ендемічний коронавірус людини MERS (тобто штами HKU1, OC43, NL63 та 229E). Зразки ЛРТ також можуть бути перевірені на бактеріальні збудники, зокрема *Legionella pneumophila*.

7. Збір зразків для лабораторної діагностики не відкладає початок антибактеріальної терапії (АБТ).

8. Збирайте кров для виділення культури бактерій, що спричинюють пневмонію та сепсис, в ідеалі – перед початком АБТ. Використовуйте відповідні ЗІЗ для збору зразків із ВДШ (щодо повітряних крапель та щодо контактування) і НДШ (щодо аерозольгенеруючих процедур). Необхідно уникати індукції мокротиння через підвищений ризик посилення передачі аерозолю.

Додаток 11. ГРДС та гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень доставляється через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10-15 л/хв, що зазвичай є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60-0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при ГРДС, як правило, є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунту і потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс із високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише в деяких пацієнтів із гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування, і пацієнтів, які отримували або НКВП або НІВ, слід ретельно спостерігати щодо погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO₂ до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною

Продовження на стор. 20.

Додатки до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 17.

терапією киснем НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легенів, кардіогенний набряк легенів), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, мають знаходитись у контрольованих умовах із досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршується або не покращується після короткого випробування (приблизно 1 год). При цьому потрібно враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП немає, а повідомлення про НКВП у пацієнтів із Близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Указівки щодо НІВ не містять рекомендацій про застосування при гіпоксемічній дихальній недостатності (крім кардіогенного набряку легенів та післяопераційної дихальної недостатності) або ГРВІ та пандемічного грипу. До ризиків можна віднести затримку інтубації, великі приливні об'єми інфузії та шкідливий транспульмональний тиск. Обмежені дані говорять про високий рівень відмов, коли пацієнти з Близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом отримують НІВ. Пацієнти, які отримують НІВ, мають знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршується або не покращується після короткого випробування (приблизно 1 год). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не мають отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіші системи НКВП та НІВ із герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони мають бути пов'язані з низьким ризиком передачі інфекції через повітря.

Ендотрахеальна інтубація має проводитись навченим та досвідченим лікарем, із застосуванням заходів безпеки щодо повітряних аерозолів. У пацієнтів із ГРДС, особливо в маленьких дітей, або осіб з ожирінням, або у вагітних, можуть відбутися швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації. Попередню оксигенацію 100% FiO_2 протягом 5 хв проводять за допомогою маски для обличчя з мішком із резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ. Швидка інтубація доцільна після оцінки дихальних шляхів, яка не виявила ознак утрудненої інтубації.

Здійснюйте механічну вентиляцію в дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю, спричиненою сепсисом, які не відповідають критеріям ГРДС, використовуючи менший об'єм вдиху (4-8 мл/кг ідеальної маси тіла, (PBW) та нижчий вдихувальний тиск (плато тиск <30 см H_2O). Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, $\text{pH} < 7,15$). Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета pH 7,30-7,45. Для забезпечення синхронізації з респіратором та досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої седації. Хоча високий РЕЕР (плато-тиск – РЕЕР) може точніше прогнозувати збільшення смертності при ГРДС порівняно з високим об'ємом вдиху

або тиском плато, RCT рестриктивних вентиляційних стратегій, орієнтованих на тиск плато, наразі недоступні.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом >12 год на день. Застосування вентиляції в положенні на животі рекомендується дорослим та дітям із тяжким ГРДС, але без печені її виконання можливе за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

У хворих на ГРДС без гіперперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає в скороченні тривалості вентиляції. У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве вдихувальне перенапруження, що призводить до ураження легенів та більш високого опору легеневого судин). Титруванням РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , слід проводити за доступними таблицями. Моніторинг пацієнтів здійснюється для виявлення осіб, які реагують на первісне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру; у нереагуючих осіб ці втручання пропонується припинити.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута в пацієнтів із ГРДС у певних ситуаціях, як-от: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седацію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; або за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії. Уникайте відключення пацієнта від апарату штучної вентиляції легенів (ШВЛ), що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу.

Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

Додаток 12. Септичний шок у хворих на COVID-19

За відсутності вимірювання лактату використовуйте середній АТ (СерАТ) та клінічні ознаки перфузії для визначення шоку. Стандартна допомога включає раннє розпізнавання та наступні методи лікування протягом однієї години після розпізнавання: АБТ та інфузійна терапія та вазопресори при рефрактерній гіпотензії. Використання центральних венозних і артеріальних катетерів має ґрунтуватися на наявності ресурсів та індивідуальних потреб пацієнта.

При інтенсивній терапії з приводу септичного шоку дорослим дайте не менше 30 мл/кг ізотонічного кристалоїду протягом перших 3 годин. При інтенсивній терапії дітям із приводу септичного шоку дайте 20 мл/кг у вигляді швидкого болюсу та до 40-60 мл/кг у перші години.

Не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини для інтенсивної терапії.

Надмірне введення рідини може призвести до об'ємного перевантаження, включаючи дихальну недостатність. Якщо немає реакції на введення рідини і з'являються ознаки перевантаженості об'ємом (наприклад, здуття яремної вени, крепітація при аускультатії легенів,

набряк легенів на рентгенівських знімках або гепатомегалія у дітей), необхідно зменшити або припинити введення рідини. Цей крок є особливо важливим, коли відсутня механічна вентиляція. Кристалоїди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера. Визначте потребу в додаткових болюсних рідинах (250-1000 мл у дорослих або 10-20 мл/кг у дітей) на основі клінічної реакції та покращення перфузійних цілей. Перфузійні цілі включають СерАТ (>65 мм рт. ст. або мішені, відповідні віку) у дітей, виділення сечі (>0,5 мл/кг/год – у дорослих; 1 мл/кг/год – у дітей) та покращення кольору шкіри, заповнення капілярів, рівень свідомості та лактату. Розгляньте динамічні показники реагування на об'єм, щоб розрахувати об'єм рідини після початкової ресусцитації на основі місцевих ресурсів та досвіду. Ці показники включають пасивне піднімання ніг, оцінку циркулюючого об'єму рідини при серійному вимірюванні або зміни систолічного тиску, пульсового тиску, нижнього розміру порожнистої вени або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

Застосування розчинів [гідроксиетил-крохмалю] ГЕК пов'язане з підвищеним ризиком смерті та гострим ураженням нирок порівняно з кристалоїдами. Ефекти препаратів желатину менш чіткі, але дорожчі, ніж кристалоїди. Гіпотонічні (проти ізотонічних) розчини менш ефективні при збільшенні внутрішньосудинного об'єму. Застосування альбуміну

для ресусцитації, коли пацієнти потребують значної кількості кристалоїдів, але ця умовна рекомендація ґрунтується на доказах низької якості.

Застосовуйте вазопресори, якщо шок зберігається під час або після введення рідини. Початкова ціль для АТ становить систолічний АТ ≥ 65 мм рт. ст. у дорослих та віковий рівень у дітей.

Якщо центральні венозні катетери недоступні, вазопресори можна вводити через периферичну вену, але слід використовувати вену великого діаметру та ретельно стежити за ознаками екстравазації та локального некрозу тканин. Якщо відбувається екстравазація, припиніть інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

Якщо ознаки поганої перфузії та серцевої дисфункції зберігаються, незважаючи на досягнення мети СерАТ з рідинами та вазопресорами, розгляньте інотроп, такий як добутамін.

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводять через центральний венозний катетер із суворо контрольованою швидкістю, але також можна безпечно вводити їх через периферичну вену та внутрішньокісткову голку.

Часто контролюйте АТ і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічним ефектам. Норепінефрин вважається першою лінією в дорослих пацієнтів. Для досягнення мети СерАТ можуть бути додані епінефрин або вазопресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервуйте дофамін для окремих пацієнтів із низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

Додаток 13. Профілактика ускладнень у лежачих пацієнтів із COVID-19

Передбачувані результати втручання	Втручання
Скорочення днів інвазивної ШВЛ	Використовуйте протоколи відлучення, що включають щоденну оцінку готовності до спонтанного дихання. Звести до мінімуму безперервну або періодичну седацію, орієнтуючися на конкретні кінцеві точки титрування (легка седація, якщо не протипоказана), або з щоденним перериванням седації
Зниження захворюваності на вентиляторасоційовану пневмонію	Пероральна інтубація є кращою за носову в підлітків та дорослих. Тримайте пацієнта в напівлежачому положенні (підйом голови в ліжку 30-45°). Використовуйте закриту всмоктувальну систему. Використовуйте новий контур вентилятора для кожного пацієнта; після того як пацієнт провентильовується, змініть контур, якщо він забруднений або пошкоджений. Мінуйте тепловологообмінник, якщо він несправний, при забрудненні або кожні 5-7 днів
Зниження захворюваності на венозну тромбоемболію	Використовуйте фармакологічну профілактику (гепарин із низькою молекулярною вагою або гепарин 5000 Од підшкірно двічі на день) у підлітків та дорослих без протипоказань. Тим, у кого є протипоказання, застосовувати механічну профілактику (переривчасті пневматичні компресійні пристрої)
Зменшення частоти пролежнів	Перевертайте пацієнта кожні 2 години
Зменшення частоти стресових виразок та шлунково-кишкових кровотеч	Раннє ентеральне харчування (протягом 24-48 год після прийому). Застосовують блокатори рецепторів гістаміну-2 або інгібітори протонної помпи пацієнтам із факторами ризику розвитку кровотеч із шлунково-кишкового тракту. Факторами ризику шлунково-кишкової кровотечі є ШВЛ протягом 48 год, коагулопатія, замісна терапія нирок, захворювання печінки, множинні супутні захворювання та вищий показник недостатності органів
Зменшення гіподинамії	Активно мобілізуйте пацієнта на початку хвороби, коли це безпечно

Розробники протоколу:

Олександра Вікторівна Безродна, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ольга Анатоліївна Голубовська, д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця

Сергій Олександрович Дубров, д. мед. н., професор, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

Олена Михайлівна Ліщишина, к. мед. н., старший науковий співробітник, начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Тетяна Володимирівна Чабан, д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету

Андрій Вікторович Шкурба, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця

Рецензенти:

Маріне Акіпівна Георгіянц, д. мед. н., професор, проректор з наукової роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти

Лариса Федорівна Матюха, д. мед. н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Дата оновлення – березень 2023 р.

Джерело: <https://moz.gov.ua/>

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наш видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи 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;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, 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 3 місяці – 405 грн
 - на 6 місяців – 810 грн
 - на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 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 – 380 грн, на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати:
тел.: +380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Допомога
«Медичній газеті
«Здоров'я України»
з 2003 року

SANOFI допомагає українцям подолати алергію

2 березня 2020 року в Києві відбулася виставка «Життя без алергії», де серед головних учасників виступила компанія Санофі в Україні. Захід став однією з найпомітніших подій в Україні, адже він був присвячений проблемі подолання алергії, майданчиком для отримання інформації про нові методи лікування, гіпоалергенні харчові продукти та товари широкого вжитку.

У межах події відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання алергології» за участю українських та міжнародних експертів, на якій обговорювалися сучасні підходи до діагностики та способи поліпшення якості життя пацієнтів з алергією.

Компанія Санофі запропонувала відвідувачам на собі відчути симптоми алергічного риніту. Для цього на стенді компанії була застосована технологія віртуальної реальності, за допомогою якої гості могли побачити світ очима людини з алергією та без неї. Таким чином Санофі прагне привернути увагу громадськості до проблеми алергії, необхідності дотримання лікувально-діагностичних заходів, щоб уникнути появи серйозних ускладнень цього захворювання.



- більшість алергічних станів є в дитинстві та досягає піку в найпрацездатнішому віці;
- алергічний риніт уражає до 45% європейців віком 20-40 років.

Інна Гогунська, доктор медичних наук, заслужений лікар України, заступник керівника Центру алергічних захворювань ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» так прокоментувала проблему алергії: «Алергія є дошкульним та серйозним захворюванням, яке може призвести до кризових станів і тяжких ускладнень. Згідно з дослідженням Allergy market U&A 20% людей не звертаються за допомогою при алергії, а намагаються лікуватися на основі інформації з Інтернету. Такий

підхід наражає пацієнтів на небезпеку, знижує якість їхнього життя. Тож я закликаю українців із проблемою алергії вчасно звертатися до спеціалістів, які призначать необхідне лікування. Зараз у пацієнтів є можливість значно покращити свій стан за допомогою сучасних та ефективних антигістамінних препаратів».

Про Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям із проблемами зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань. Ми завжди поруч із пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами. Завдяки зусиллям 100 тисяч співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.



Валерія Бурмак, керівник із медичних питань безрецептурного напрямку Санофі в Україні: «Санофі, як надійний партнер у сфері охорони здоров'я, працює над розробкою сучасних та ефективних рішень від алергії. На цьогорічній конференції «Життя без алергії» ми представили антигістамінний препарат останнього покоління Аллегра®, який допомагає позбутися проявів цієї хвороби, не впливаючи при цьому на швидкість реакції та не знижуючи концентрацію уваги. Наша мета – надати підтримку тим людям, чия якість життя погіршується через алергію. У переддень весни це особливо актуальне завдання, адже майже 40% людей у світі та Україні страждають від сезонної алергії».

Алергія є глобальною проблемою XXI століття, адже у зв'язку з урбанізацією та зміною стилю життя все більше людей починають на неї хворіти:

- алергія – це найбільш поширене хронічне захворювання в Європі;
- щодня алергія впливає на життя 150 млн людей в усьому світі;



Коронавірусна інфекція (COVID-2019): останні новини

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), раніше відомий як 2019-nCoV (2019 novel coronavirus, також Wuhan coronavirus, Wuhan seafood market pneumonia virus) – новий штам коронавірусів, виявлений у грудні 2019 року, що викликає загрозливе для життя інфекційне захворювання – COVID-19.

Новий коронавірус уперше був виявлений у пацієнта з атиповою пневмонією в грудні 2019 року в місті Ухань провінції Хубей (Китай). Найімовірнішим джерелом інфекції вважають кажанів. Перше повідомлення про здатність передаватися від людини до людини з'явилося 20 січня. До того часу інфекція вже поширилася по всьому Китаю, а потім і далеко за його межі. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала пандемію COVID-19. При цьому на тлі спадання епідемії в Китаї, де вже закрили всі тимчасові лікарні, новим епіцентром коронавірусної інфекції стала Європа. Станом на 31 березня COVID-19 вже охопила 180 країн, 853 799 людей інфіковано, з них 42 тис. – померли.

Клінічно COVID-19 може перебігати як звичайна гостра респіраторна вірусна інфекція, так і з розвитком пневмонії, дихальної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому, сепсису та поліорганної недостатності. Найвразливішою категорією є люди похилого віку та особи із супутньою патологією, серед яких спостерігається висока летальність. Тому будь-яка нова інформація щодо профілактики, діагностики, лікування та прогнозу цієї інфекції надзвичайно важлива.

Суперпоширювачі коронавірусної інфекції

Поширенню майже кожної великої епідемії сприяють так звані суперпоширювачі – інфіковані особи, які заражають дуже велику кількість оточуючих. Не стала винятком і нинішня пандемія COVID-19.

Британець Стів Уолш, який відвідав Сінгапур, як вважається, заразив п'ятьох британців, п'ятьох французів і, ймовірно, одного жителя іспанського острова Мальорка.

Хто такі суперпоширювачі?

Це доволі розмитий термін, у нього немає чіткого наукового визначення. По суті він означає, що людина заражає більше людей, ніж зазвичай (у середньому носій інфекції заражає коронавірусом двох-трьох осіб). Але бувають випадки, коли інфіковані або нікому не передають інфекцію, або, навпаки, – заражають набагато більше людей.

Яку кількість людей здатен заразити суперпоширювач?

У 2015 р. під час епідемії, яку викликав коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome, MERS), 1 хворий заразив 82 особи.

А під час епідемії еболи в Африці джерелом більшості випадків зараження (61%) стала невелика група хворих (3%). Після одного лише похорону в червні 2014 року інфекцію підхопили понад 100 осіб, які потім почали заражати інших.

Яким чином людина стає суперпоширювачем?

Дехто контактує з великою кількістю людей, наприклад через особливості роботи або умов проживання. Тому вони активно поширюють інфекцію, іноді навіть не підозрюючи про це, оскільки спочатку не мають симптомів. Так, у поширенні ВІЛ-інфекції велику роль зіграли ті, хто зайнятий у секс-індустрії.

«Зазвичай суперпоширювачами стають діти, тому в якості запобіжного заходу варто закривати школи на карантин», – вважає доктор Джон Едмундс із Лондонської школи гігієни і тропічної медицини.

Також у деяких людей вірус реплікується та виділяється в надзвичайно великій кількості. Відповідно, у тих, хто контактує з ними, більше шансів захворіти.

Під час епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome, SARS) величезна кількість людей заразилася в лікарнях. Сталося так тому, що пацієнти, які перебували в найтяжчому стані, були й найбільш заразними, а в лікарнях із ними контактувало багато медичних працівників.

Як вони впливають на поширення епідемії?

На самому початку спалаху суперпоширювачі можуть значуще вплинути на його зростання.

Джерелом нових коронавірусних інфекцій, включно з COVID-19, є тварини. Коли заражається перша людина, вона може перехворіти, не заразивши більше нікого або заразивши невелику кількість людей, але це не перетворюється на епідемію. Але якщо заражається суперпоширювач, то спалах відразу ж отримує сильний імпульс. Те ж саме відбувається, коли інфекція потрапляє до країни, де її до цього не було.

Як зупинити епідемію, якщо вірус розносять суперпоширювачі?

Суперпоширення коронавірусів не є чимось незвичайним. Проте епідемічні заходи в будь-якому разі включають виявлення інфікованих осіб та всіх їхніх контактів. Із суперпоширювачами це особливо актуально.

Це, звичайно, у жодному разі не має призвести до їх стигматизації, як сталося, наприклад, з Мері Меллон (1869-1938) у Нью-Йорку на початку XX століття. Ку-харка-ірландка, прозвана «тифозна Мері», ненавмисно заразила багатьох людей у США черевним тифом. Вона продовжувала працювати, коли в неї не було симптомів хвороби. Закінчилася ця сумна історія тим, що жінка десятки років провела у вигнанні чи карантині.

Джеймс Галлахер. У коронавіруса є суперпоширювачі. Хто вони такі? – BBC – 15 лют. 2020.

Коронавірус може поширюватися фекально-оральним шляхом

На унітазі, раковині та дверній ручці ванної кімнати, де був ізолюваний пацієнт із коронавірусною інфекцією, виявили SARS-CoV-2. На думку керівника дослідної групи Sean Wei Xiang Ong із Національного центру інфекційних захворювань Сінгапуру, це свідчить про ймовірність потрапляння вірусу в фекалії та може спричинити інший шлях передачі. Отримані дані були опубліковані в JAMA 4 березня 2020 року.

У вентиляторах та в інших місцях у кімнаті також виявили збудника COVID-19, хоча в передпокої, коридорі та на більшості засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), які носили медичні працівники, вірус не був знайдений.

У сукупності ці факти вказують на необхідність суворого дотримання гігієни: рук та приміщення для боротьби з поширенням вірусу в довкілля з фекаліями та краплями видихуваного повітря. Це ще раз доводить необхідність ретельно прибирати у ванних кімнатах.

У доповідь Ong та співавт. було включено загалом трьох пацієнтів, які перебували у відділеннях для ізоляції повітряних інфекцій у Спеціалізованому центрі спалаху COVID-19 у Сінгапурі. Для кожного пацієнта були взяті зразки поверхні з 26 місць в ізоляційній кімнаті, передпокої та ванній. Зразки також були взяті з ЗІЗ медичних працівників, коли вони виходили з палати пацієнтів.

Зразки від першого пацієнта, взяті відразу після планового прибирання, були негативними. Цю кімнату перевіряли двічі, на 4-й та 10-й день хвороби, коли пацієнт ще мав симптоми. Зразки від другого пацієнта, які були взяті через 2 дні після прибирання, також були негативними.

А ось у палаті третього пацієнта, де проби збирали перед плановим прибиранням, 13 (87%) із 15 зразків, включаючи вентилятори, та 3 (60%) з 5 зразків з туалету виявилися позитивними, хоча SARS-CoV-2 не знайшли в передпокої, коридорі та в пробах повітря.

У цього ж пацієнта зразки фекалій були двічі позитивними щодо SARS-CoV-2. При цьому у хворого не було діареї, а лише ознаки ураження верхніх дихальних шляхів без пневмонії. Той факт, що зразки з витяжних вентиляторів виявилися позитивними, говорить про те, що краплі повітря з вірусом можуть із повітряними потоками потрапити у вентилятор або на інше обладнання.

Усі зразки з ЗІЗ виявилися негативними, за винятком передньої частини одного ботинка. Але ризик передачі від забрудненого взуття, ймовірно, низький, про що свідчать негативні результати з передпокою та коридора.

Хоча в це дослідження було включено лише невелику кількість пацієнтів, його результати є важливим і корисним внеском в інформацію про COVID-19.

Coronavirus May Cause Environmental Contamination Through Fecal Shedding – Medscape – Mar 06, 2020.

Чи може маска захистити від коронавірусу?

Через наростання занепокоєння з приводу COVID-19 багато людей намагаються з'ясувати найкращі способи захисту себе й своїх близьких від зараження. Два головних питання з цього приводу: чи здатна вберегти від вірусу маска для обличчя? А якщо так, то яка саме?

Важливо розуміти, що дослідники все ще намагаються з'ясувати шляхи передачі цього нового коронавірусу. Тому зараз найкраща порада, заснована на рекомендації Центрів із контролю та профілактики захворювань США (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), – це:

- дуже ретельно, не менше ніж 30 с, мийте руки протягом дня;
- не торкайтеся немитими руками очей, носа та рота;
- уникайте контакту з хворими.

Ці заходи ефективні в профілактиці багатьох інфекцій, і COVID-19 – не виключення. Маски для обличчя можуть відігравати певну роль у запобіганні зараженню, але ця роль обмежена в реальних ситуаціях. Вважається, що носіння маски для обличчя може захистити вас від потрапляння вірусу з рук до рота. Ймовірно, через те, що людина приділяє більше уваги тому, щоб не торкатись обличчя. Також маска дає певний захист від крапель, що розлітаються, коли заражена людина чхає або кашляє навколо вас.

Найбільше занепокоєння в лікарів із приводу носіння маски для обличчя спричиняє хибне почуття безпеки, яке вона дає. Є багато причин, чому маски для обличчя не є ідеальним засобом профілактики. Наприклад, насправді важко знайти таку, яка б тривалий час ідеально захищала рот і ніс. Як тільки людина почеше ніс або доторкнеться до рота за маскою, її захисні властивості одразу втрачаються.

Маска як перешкода для крапель. Використовуйте прямокутну хірургічну маску для обличчя для профілактики інфекції, яка поширюється великими краплями, коли хтось кашляє, чхає або розмовляє. До цієї категорії належить грип, кашлюк та певні види бактеріального менінгіту. Маску мусить носити як інфікована людина, так і особи, які доглядають за нею. Причому важливо, щоби останні викидали маску після кожної взаємодії з хворим та вдягали нову кожного разу, коли вони перебувають у тісному контакті з зараженою особою.

Маска як перешкода для повітряних потоків. Деякі інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів поширюються через те, що люди вдихають дрібні вірусні або бактеріальні частинки, які залишаються суспендованими в повітрі. До таких інфекцій належить COVID-19, SARS, кір, вітряна віспа та туберкульоз. У цих випадках заражена людина має носити хірургічну маску для обличчя, а всі, хто перебуває в тісному контакті з захворілим, – респіратор N95, маски зі спеціальним повітряним фільтром, призначеним для захисту від крихітних частинок повітря. Ці маски щільно прилягають до обличчя людини і зазвичай мають округлу форму.

Отже, у випадку з коронавірусною інфекцією хірургічну маску мають носити лише заражені. Медичний персонал та будь-які інші особи, що перебувають у тісному контакті з хворим, мусять носити респіратор, який не пропускає найменші суспендовані в повітрі часточки.

Найкращий захист для решти людей – це ретельно мити руки з милом, уникаючи хворих і не торкатися немитими руками до обличчя, що також допомагає запобігти застуді та грипу. Якщо ви вирішили носити хірургічну маску, переконайтеся, що вона щільно прилягає до обличчя та повністю прикриває рот і ніс. Правильно утилізуйте маску і надягайте нову кожного разу, коли хтось кашляє або чхає навколо вас, тим самим забруднюючи її. Також надзвичайно важливо повідомляти лікарям свою історію подорожей та одразу звернутися за медичною допомогою, якщо у вас лихоманка, кашель і задишка.

Can Wearing a Mask Protect You From Coronavirus? – Medscape – Jan 29, 2020



Сила миття рук у профілактиці коронавірусу

Найважливіша порада від експертів з охорони здоров'я, яка допоможе нам захистити себе від COVID-19: мийте руки!

Руки – це те, чим ми контактуємо з навколишнім світом. Необов'язково завжди контролювати, до чого ми торкаємось. Ми не можемо знати, хто ще торкнувся цього до нас. Але ми можемо контролювати чистоту наших рук.

Вода й мило – набагато потужніша зброя, ніж багатьом здається. Ці засоби працюють на двох фронтах: по-перше, механічно усувають забруднення з рук, а по-друге, мило може безпосередньо знешкодити деякі мікробні агенти.

Коронавіруси, у тому числі COVID-19, вкриті ліпідною оболонкою, яка фактично є шаром жиру, що змивається звичайним милом і позбавляє вірус здатності інфікувати.

Ще один ефект мила – це механічне усунення збудника. Воно робить шкіру слизькою, тому при достатньому натиранні ми можемо змити мікроби зі шкіри проточною водою. Звучить просто, але переважна більшість людей продовжують мити руки неправильно.

У дослідженні С.Р. Borchgrevink та співавт. (2013) проінструктовані волонтери спостерігали за тим, як мийуть руки понад 3700 людей. Виявилось, що лише приблизно 5% із них дотримуються всіх правил. Приблизно кожен 4-й просто змочував руки, не користуючися милом, – гігієністи назвали це «бризнути й кинути». Приблизно кожен 10-й взагалі не мив руки після туалету. Найпоширенішим виявленим недоліком для більшості людей була недостатня тривалість миття. Лише згадані 5% витратили понад 15 с на миття, розтирання та ополіскування рук.

В умовах пандемії коронавірусної інфекції особливо важливо навчити населення правильно мити руки. Як?

1. По-перше, відкрийте воду. Не важливо, теплу чи холодну. Дослідження D. Schaffner та співавт. виявило, що в цьому контексті температура води не має значення.

2. Далі намильте руки та потріть одна об одну. Якщо є можливість обирати, краще віддати перевагу рідкому милу ніж мильній пінці. У дослідженні 2017 року виявили, що застосування останньої, майже не зменшує кількість бактерій на руках, якщо порівняти з рідким милом. Дослідження було невеликим, але його результати ще не були повторно підтверджені. До того ж учасники мили руки лише 6 с (середній час, які люди зазвичай витрачають на цю процедуру), що значно менше 20 с, рекомендованих CDC. Але дослідники все одно наполягають на тому, що отримані результати все ж мають сенс, тому що пінка легше і швидше змивається з рук, тим самим провокуючи ситуацію «бризнути й кинути».

Щодо брускового мила ситуація неоднозначна. Декілька досліджень свідчать, що бактерії можуть зберігатися на милі, якщо воно залишається вологим через часте використання. Але результати дослідження Е.А. Bannan і Л.Е. Judge показали малоімовірність передачі бактерій наступному користувачеві. Якщо мило виглядає вологим, промийте його під проточною водою перед намилюванням рук.

Але навіть якщо ви знаходитесь в громадській вбиральні, де немає мила, звичайне ретельне тертя рук під проточною водою теж здатне покращити ситуацію. У 2011 р. британські дослідники виявили, що миття рук однією водою на чверть зменшує кількість бактерій. Тоді як використання мила залишає лише 8% бактерій від початкової кількості. Головний посил цього дослідження – максимально користуйтеся доступними вам ресурсами, бо навіть мінімальні заходи кращі за їх відсутність.

3. Мити руки треба щонайменше 20 с згідно з CDC. Це приблизно той час, який потрібен, щоби заспівати «Happy Birthday to You» двічі. Дослідження з Glo Germ – пудрою або гелем, видимих в ультрафіолетовому світлі, виявили ділянки шкіри рук, які часто залишаються брудними. Це тильна поверхня кисті, ніжня частина долоні, ділянка навколо нігтів та нігтьове ложе.

4. І тепер нарешті витріть руки одноразовим паперовим рушником, який видаляє навіть більше мікробів, ніж просте миття рук. До того ж сухі руки з меншою ймовірністю будуть поширювати забруднення, ніж вологі.

5. Як часто потрібно мити руки? CDC радить мити руки:

- до, під час та після приготування їжі;
- перед прийомом їжі;
- до і після контакту з хворим;
- до й після обробки порізу або іншої рани;
- після відвідування туалету;
- після зміни памперсів або допомоги дитині у ванній;
- після висмаркування носа, кашлю або чхання;
- після контакту з твариною або з їх кормом чи екскрементами;
- після контакту зі сміттям;
- після того, як ви повернулися додому з вулиці.

6. Якщо немає можливості вимити руки, необхідно скористатися стерилізуючим розчином. Віруси з ліпідною мембраною, зокрема коронавірус, можна знищити за допомогою засобів для дезінфекції рук, але тільки за умови наявності в складі засобу не менше 62% спирту. Використовуйте кількість розчину, достатню, щоби покрити всю поверхню кистей рук. Потріть руки одна об одну, доки вони не висохнуть (приблизно 20 с).

Уникайте контакту з забрудненими поверхнями. Використовуйте паперові рушники, щоби закрити кран і відкрити двері ванної. Дезінфікуйте брудні поверхні, з якими ви регулярно контактуєте, наприклад екран телефону та клавіатуру комп'ютера.

Brenda Goodman. The Power of Hand-Washing to Prevent Coronavirus – Medscape – Mar 06, 2020.

Діарея, ймовірно, недооцінена при COVID-19

У повідомленні Reuters Health йдеться про те, що діарея, ймовірно, є недооціненим проявом COVID-19, про що свідчать дані досліджень із Китаю.

У більшості пацієнтів із COVID-19 розвивається лихоманка й кашель, але частота інших клінічних проявів значно варіює в різних повідомленнях.

Доктор Вей Ци з Другої лікарні Медичного університету в провінції Хебей (Китай) та його колеги, використовуючи дані трьох досліджень, виявили, що в них частота виникнення лейкопенії, лихоманки та діареї суттєво відрізняється, при цьому найбільша різниця виявлена саме для діареї.

Спайковий білок SARS-CoV-2 зв'язується з тим самим рецептором ACE2 для входження в клітину, що і збудник SARS, для якого характерний фекально-оральний механізм передачі. Тому дослідники вивчали профілі експресії ACE2 в різних тканинах людини. ACE2 широко експресується в проксимальних та дистальних ентероцитах тонкої кишки, де також містяться вхідні рецептори до інших коронавірусів.

З огляду на ці висновки, дослідники припускають, що частота діареї може бути недооцінена в попередніх дослідженнях і що епітеліальні клітини тонкої кишки, що експресують ACE 2, можуть бути більш вразливими до SARS-CoV-2.

Науковці зазначають, що новий коронавірус, який має спільні епідеміологічні особливості із SARS, також може використовувати фекально-оральну передачу. Таким чином, подальші зусилля щодо запобігання цій інфекції та її контролю мають ураховувати потенціал поширення вірусу з фекаліями.

Ранні повідомлення про COVID-19 свідчать про те, що приблизно в 10% виявлених випадків були наявні шлунково-кишкові симптоми. Поки не з'явиться більше даних, лікарі мусять мати велику настороженість щодо хворих із гарячкою, шлунково-кишковими симптомами та історією подорожей або контактів із хворими.

Можливість ураження кишечника має важливі наслідки для боротьби з інфекцією. Це ще раз наголошує на важливості ретельного миття рук після відвідування вбиральні та регулярного прибирання громадських туалетів із застосуванням дезінфікуючих засобів, що містять у своєму складі хлор або гіпохлорит натрію.

Джерело: Ch. Yeo, S. Kaushal, D. Yeo. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastr. and Hep., online Feb 19, 2020.

Diarrhea Likely Underestimated in COVID-19 – Medscape – Mar 02, 2020.

Фактори ризику смерті від COVID-19, виявлені в госпіталізованих пацієнтів у м. Ухань (Китай)

Згідно з першим дослідженням із виявлення факторів ризику, пов'язаних зі смертю дорослих, госпіталізованих із COVID-19, померлі в госпіталі м. Ухань були переважно похилого віку, мали супутні захворювання та підвищений рівень D-димеру. Похилий вік, ознаки сепсису під час госпіталізації, супутні захворювання, зокрема високий артеріальний тиск і діабет, порушення згортання крові та тривале використання неінвазивної вентиляції, були важливими факторами ризику смерті цих пацієнтів.

Доктор медичних наук Fei Zhou з Китайської академії медичних наук та його колеги провели ретроспективне обсерваційне багатоцентрове когортне дослідження, яке охопило 191 пацієнта, 137 з яких одужали, а 54 – померли в лікарні.

У це дослідження, результати якого були представлені 9 березня в журналі The Lancet, включили госпіталізованих хворих на лабораторно підтверджений COVID-19, які були виписані або померли до 31 січня цього року. Дослідники порівнювали демографічні, клінічні, лікувальні та лабораторні дані з електронних медичних записів тих, хто вижив, та померлих. Також аналізували дані серійного забору зразків для виявлення вірусної РНК.

З усіх пацієнтів у 91 (48%) спостерігалася коморбідність. Найбільш поширеною була гіпертонічна хвороба (30%), далі – діабет (19%) та ішемічна хвороба серця (8%).

Ризик смерті в лікарні зростав у хворих, які на момент поступлення мали:

- старший вік (відношення шансів 1,10; 95% ДІ 1,03-1,17, річний приріст віку);
- вищу оцінку за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – шкала для оцінки органної недостатності) (5,65; 2,61-12,23; p<0,0001);
- рівень D-димеру, що перевищував 1 мкг/мл.

Померлі, якщо порівняти з тими, хто одужав, мали більш високу частоту ди-хальної недостатності (98 проти 36% відповідно), сепсису (100 проти 42%) та вто-ринних інфекцій (50 проти 1%). Середній вік тих, хто вижив, становив 52 роки та 69 років – для померлих. Автори дослідження пояснюють це ослабленням імунної системи та посиленням запалення, що пошкоджує органи та призводить до реплікації вірусів.

З моменту виникнення перших симптомів середній час до виписки з лікарні становив 22 дні. Середній час до смерті – 18,5 дня. У середньому лихоманка зберігалася про-тягом 12 днів в усіх пацієнтів, кашель – 19 днів; 45% тих, хто вижив, усе ще кашляли на момент виписки. У людей, які вижили, задишка зменшилася через 13 днів, але в інших зберігалася до моменту смерті.

Виділення вірусу зберігалася із середньою тривалістю в 20 днів у тих, хто вижив, коливаючися від 8 до 37 днів. SARS-CoV-2 виявлявся у хворих, які померли, увесь час. Антивірусне лікування не зменшило виділення вірусу.

Отримані дані свідчать, що похилий вік, підвищений рівень D-димеру та високий показник за шкалою SOFA можуть допомогти клініцистам виявити хворих на COVID-19 із поганим прогнозом ще на ранній стадії. Тривале виділення вірусу обґрунтовує стратегію ізоляції інфікованих пацієнтів та подальший пошук дієвого противірусного лікування.

Risk Factors for Death From COVID-19 Identified in Wuhan Patients – Medscape – Mar 09, 2020.

Реферативний огляд за матеріалами сайтів www.medscape.com та www.bbc.com

Підготувала **Тетяна Потехіна**

Левोцетиризин — золотий стандарт лікування гострої та хронічної кропив'янки

Кропив'янка — поширене дерматологічне захворювання, для якого характерні інтенсивний свербіж і уртикарна висипка. Ця патологія може виникати в людей будь-якого віку й статі: приблизно 20% світової популяції мали у своєму житті хоча б один епізод кропив'янки. Залежно від тривалості симптомів виділяють гостру (≤ 6 тиж) та хронічну (≥ 6 тиж) форми захворювання.

За результатами низки досліджень гостра кропив'янка (ГК) є причиною 7-35% дерматологічних звернень за невідкладною медичною допомогою. Поширеність хронічної кропив'янки (ХК) в загальній популяції становить від 0,5 до 5%. Незважаючи на те що захворювання не несе прямої загрози життю, воно суттєво погіршує його якість. Свербіж, який може тривати місяці та навіть десятки років, порушує сон, денну активність, знижує працездатність і супроводжується підвищенням частоти тривожних розладів та депресії.

У деяких випадках причинами кропив'янки є алергічні реакції, харчові псевдоалергії, реакції на ліки (нестероїдні протизапальні препарати, опіати, антибіотики), інфекції (віруси гепатиту С та В, ВІЛ, вірус Епштейна — Барр тощо) та, зрідка, системні захворювання (тиреїдит Хашимото, мастоцитоз, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, васкуліт). Усе ж у 80-90% випадків ХК є ідіопатичною.

Сучасний підхід до терапії

Гістамін відіграє ключову роль у патогенезі як гострої, так і хронічної кропив'янки, тому H_1 -антигістамінні препарати (АГП) є препаратами вибору в терапії цього захворювання.

Швидкість дії та наявність парентеральних форм можна вважати перевагами H_1 -гістаміноблокаторів 1-го покоління за умови, якщо кропив'янка є проявом анафілаксії. З іншого боку, згадані лікарські засоби (ЛЗ) потребують частішого введення та асоціюються з ризиком численних побічних реакцій, як порівняти з H_1 -АГП 2-го покоління. Згідно з Рекомендаціями EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики й лікування кропив'янки (2017) H_1 -антигістаміни 2-го покоління є препаратами першої лінії в терапії як ГК, так і ХК.

Одним із представників цього класу препаратів є левоцетиризин. Його перевагою, якщо порівняти з іншими H_1 -гістаміноблокаторами, є найнижчий для класу об'єм розподілу (0,4 л/кг). Наприклад, цей показник у цетиризину дорівнює 0,5 л/кг, дезлоратадину — 49 л/кг, ебастину — >100 л/кг, фексофенадину — 5,4-5,8 л/кг і лоратадину — 119 л/кг. Такий об'єм розподілу вказує на те, що молекула левоцетиризину не губиться в жировій тканині або внутрішньоклітинному просторі, а залишається у великих кількостях навколо H_1 -гістамінорецепторів. Крім того, левоцетиризин є слабким субстратом глікопротеїну Р (PgP) і має високу ступінь зв'язування з білками плазми, що знижує ризик дозозалежної токсичності, індивідуальної варіації терапевтичного ефекту і потенціалу для лікарських взаємодій.

Ефективність та безпека препарату в лікуванні обох форм кропив'янки підтверджені результатами численних контрольованих клінічних досліджень.

Гостра кропив'янка

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні (Denham K. J. et al., 2003) порівнювали вплив левоцетиризину та дезлоратадину на симптоми ГК (набряк, гіперемію, свербіж). Левоцетиризин (5 мг), дезлоратадин (10 мг) або плацебо приймали перорально за 4 год до внутрішньошкірної ін'єкції гістаміну (20 мкл, 100 мкмоль/л) або індеферентного розчину контролю в шкіру передпліччя здорових добровольців. Площа набряку оцінювалася за допомогою лазерної доплерівської томографії до та після ін'єкції з інтервалом 30 с протягом 9 хвилин. Площу гіперемії вимірювали методом планіметрії на 10-й хвилині. Інтенсивність свербіжу оцінювали кожні 30 с за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

У результаті після прийому плацебо медіана пікової площі гіперемії становила $26,6 \pm 2,7$ см², площа набряку — $79,3 \pm 6,9$ мм², показник свербіжу — $48,5 \pm 7,6\%$. Ефекти дезлоратадину були варіабельними: спостерігалось зменшення площі гіперемії на 12% ($p=0,036$) та площі набряку на 17% ($p=0,033$), у той час як вплив на тяжкість свербіжу не був статистично значущим. Левоцетиризин, своєю чергою, достовірно знижував гіперемію, набряк та свербіж на 67, 51 та 78% відповідно (усі $p<0,001$).

У ще одному подвійному сліпому перехресному рандомізованому дослідженні (Grant J.A. et al., 2002) порівнювали ефективність левоцетиризину 5 мг, ебастину 10 мг, фексофенадину 180 мг, лоратадину 10 мг, мізоластину 10 мг або плацебо в разових дозах у зменшенні симптомів гіперемії та набряку, індукованих на шкірній інсталяцією гістаміну дигідрохлориду (100 мг/мл). Оцінка проводилася через 0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12 та 24 год після кожної дози. Загальну ефективність препаратів оцінювали за Area Under the Curve; AUC (рис. 1).

Левоцетиризин найбільш виражено та стабільно інгібував індуковані гістаміном набряк та гіперемію. Менш потужними виявилися ебастин, фексофенадин і мізоластин, їхня ефективність була порівнянною. Лоратадин виявився найменш потужним препаратом. Левоцетиризин, фексофенадин і мізоластин пригнічували шкірну реакцію через 1 год після прийому та досягали піку інгібування через 4 години. Після прийому левоцетиризину спостерігалось 95% інгібування набряку та гіперемії в усіх учасників дослідження [21].

В іншому подвійному рандомізованому клінічному дослідженні (Barniol C. et al., 2018) за участю пацієнтів у віці ≥ 18 років із ГК тривалістю не більше 24 годин. Критеріями виключення учасників із дослідження були анафілаксія та прийом АГП або глюкокортикоїдів протягом 5 днів до початку дослідження. Крім групи левоцетиризину (5 мг перорально протягом 5 днів) пацієнти випадковим чином були рандомізовані на 2 групи: плацебо ($n=50$) і преднізону ($n=50$) 40 мг перорально протягом 4 днів. Первинною кінцевою точкою було зменшення свербіжу через 2 дні після візиту у відділення невідкладної допомоги, оцінене за числовою шкалою від 0 до 10. Вторинні кінцеві точки включали швидкість зникнення висипки, кількість рецидивів та частоту побічних реакцій.

Після двох днів лікування свербіж спостерігався в 62% пацієнтів групи преднізону проти 76% у групі плацебо (D 14%; 95% ДІ з -31 до 4%). У 30% учасників групи преднізону та в 24% учасників групи плацебо були зареєстровані рецидиви (D 6%; 95% ДІ з -23 до 11%). Про легкі побічні явища повідомили 12% пацієнтів групи преднізону та 14% учасників групи плацебо. Різниця в зменшенні симптомів між двома групами була статистично незначущою. Отримані результати продемонстрували, що левоцетиризин є препаратом вибору для зменшення симптомів ГК і ставить під сумнів доцільність додавання до нього преднізону в терапії ГК без ангіоневротичного набряку.

Хронічна кропив'янка

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Kapp A. et al., 2004) левоцетиризин у різних дозах (2,5; 5 і 10 мг) сприяв достовірному поліпшенню клінічних параметрів (інтенсивність і тривалість свербіжу, кількість та розмір уртикарій) і показника якості життя, який визначався за допомогою дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) у 258 пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'яною (ХІК). Терапевтичний ефект левоцетиризину був статистично значущим проти плацебо на початку 1-го тиж лікування і зберігався протягом усього періоду дослідження (4 тиж) навіть при прийомі мінімальної дози 2,5 мг.

Ще одне дослідження (Kapp A. et al., 2006) підтвердило швидкість дії та ефективність левоцетиризину в 166 пацієнтів із ХК. Об'єктивно оцінювався ступінь зменшення свербіжу через 1 і 4 тиж після початку лікування за ВАШ від 0 (відсутність свербіжу) до 3 (>6 год свербіжу на добу) і якість життя за ДІЯЖ. Протягом 1-го тиж прийом 5 мг левоцетиризину привів до помітного зниження тяжкості свербіжу (рис. 2) і зменшення числа й розміру уртикарій порівняно з плацебо. Ці ефекти залишалися стабільними протягом трьох наступних тижнів. Під час лікування рівень якості життя покращився в обох групах, але більш помітно — у групі левоцетиризину (рис. 3).

У 6-тижневого подвійного сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Nettis E. et al., 2006) оцінювали ефективність левоцетиризину в дозі 5 мг/добу в 106 пацієнтів із ХІК. Дослідження включало оцінку симптомів (свербіж, кількість, розмір і поширеність вогнищ ураження; кількість нових уртикарій, з оцінкою ступеня тяжкості від 0 до 3) за допомогою шкали загальної оцінки симптомів (ШЗОС) і ВАШ; потім була проведена оцінка ДІЯЖ. Після 3 тиж дослідження було встановлено, що левоцетиризин

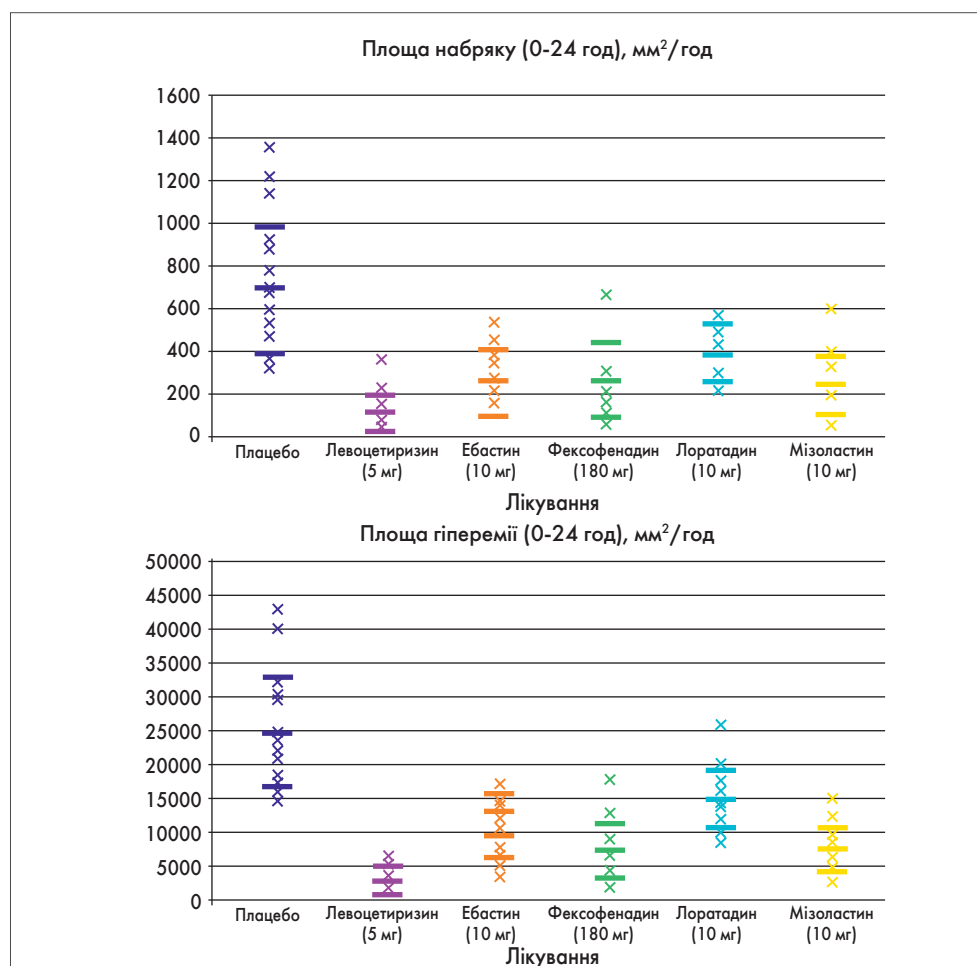


Рис. 1. Порівняння за AUC ефективності застосування левоцетиризину, ебастину, фексофенадину, лоратадину, мізоластину або плацебо у зменшенні симптомів гіперемії та набряку

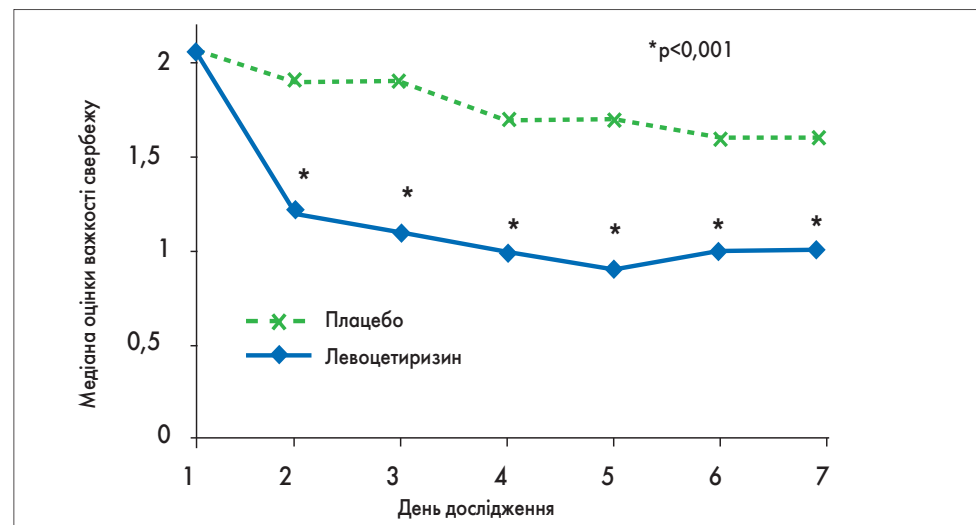


Рис. 2. Динаміка змін тяжкості свербіжу після прийому левоцетиризину або плацебо

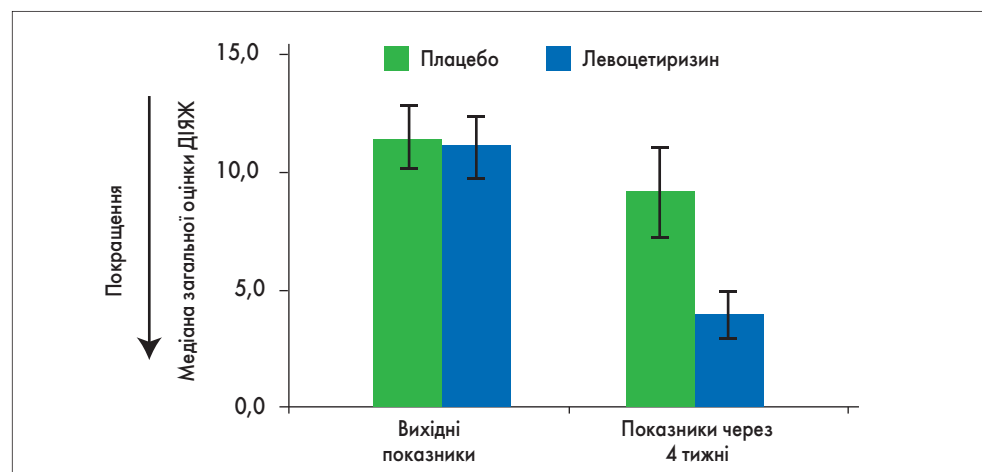


Рис. 3. Динаміка змін оцінки за ДІЯЖ після прийому левоцетиризину або плацебо

значно ефективніший за плацебо в зменшенні оцінки тяжкості симптомів (ШЗОС, ВАШ, ДІЯЖ). Наприкінці лікування 53% пацієнтів, які отримували левоцетиризин, повідомили про повне зникнення симптомів, зменшення інтенсивності свербіж (85%), кількості та площі уртикарій (79 і 75% відповідно). Крім того, результати лікування зберігалися до 7 днів після закінчення лікування.

Potter та співавт. провели 4-тижневе рандомізоване подвійне сліпе паралельне дослідження, в якому порівнювалась ефективність левоцетиризину 5 мг/добу та дезлоратадину 5 мг/добу у 886 пацієнтів (66,6% жінок, 33,4% чоловіків) із ХІК. Критеріями виключення були пацієнти з кропив'янкою, індукованою ліками або фізичним навантаженням, прийом системних або місцевих препаратів левоцетиризину та дезлоратадину протягом місяця або інших АГП протягом 10 днів до початку дослідження.

Ефективність оцінювалась за медіаною показника тяжкості свербіж на 1-му тиж (рис. 4), середньою тривалістю свербіж, кількістю та розміром уртикарій,

медіаною комплексної оцінки ХІК (сума балів тяжкості свербіж та кількості уртикарій), ДІЯЖ та загальною задоволеністю пацієнта та лікаря (ВАШ від 0 см = дуже незадоволений, до 10 см = дуже задоволений).

Серед 832 пацієнтів, які завершили дослідження, в обох групах спостерігалось зниження, порівняно з базовими, показників тяжкості та тривалості свербіж, кількості й розміру уртикарій і комплексної оцінки ХІК; також покращилися показники за ДІЯЖ. У пацієнтів, які отримували левоцетиризин, спостерігалось достовірне покращання показників тяжкості та тривалості свербіж, комплексної оцінки ХІК та загальної задоволеності пацієнтів на 1-му та 4-му тиж порівняно з дезлоратадином ($p \leq 0,05$). Статистично значуще зниження показника вираженості свербіж при прийомі левоцетиризину настало в 1-й день (скоригована середня різниця: 0,15; 95% ДІ 0,03-0,27; $p=0,013$) і спостерігалось протягом усього дослідження ($p=0,004$).

Результати, отримані в усіх вищезгаданих дослідженнях, свідчать на користь того, що

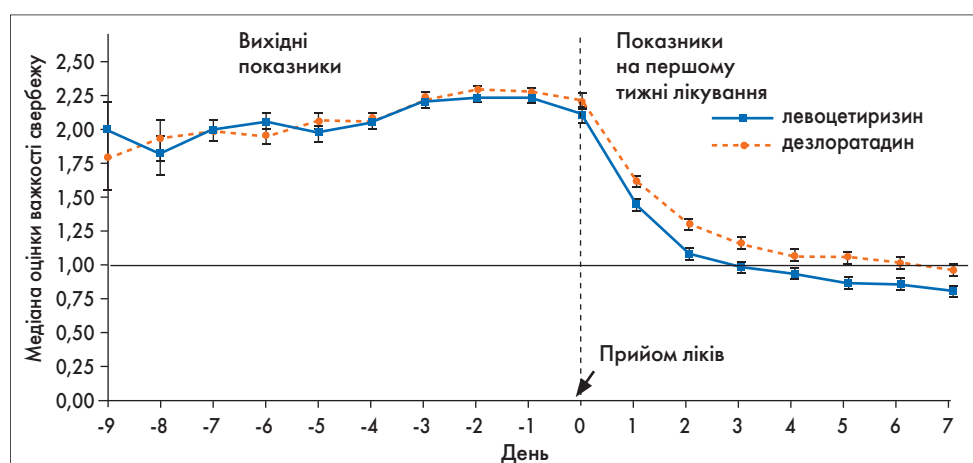


Рис. 4. Вплив лікування левоцетиризином 5 мг та дезлоратадином 5 мг на медіану тяжкості свербіж у пацієнтів із ХІК протягом 1-го тиж лікування (первинна кінцева точка)

левоцетиризин, за відсутності протипоказань, може розглядатися в якості стартової терапії в усіх хворих на кропив'янку.

Безпека

Безпека використання левоцетиризину підтверджена результатами низки досліджень із вивчення ефективності цього препарату в лікуванні кропив'янки та алергічного риніту, в яких кількість побічних реакцій була зрівняна з такою в плацебо. Схожі результати були отримані в дослідженні Joris C. Verster і співавт. Левоцетиризин не впливав на психомоторні показники під час водіння при одноразовому і багаторазовому прийомі в дозі 5 мг/добу.

Левоцетиризин – ефективний і безпечний засіб, призначений як для купірування симптомів ГК, так і для тривалого контролю симптомів ХК. Ці властивості левоцетиризину підтверджені в ході контрольованих клінічних досліджень та відображені в чинних міжнародних настановах, зокрема Рекомендаціях EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки (2017).

Левоцетиризин, який уже добре зарекомендував себе в лікуванні кропив'янки та алергічного риніту в умовах реальної клінічної практики, представлений на ринку України під торговою назвою Алерзин (ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС», Угорщина). Препарат доступний у двох лікарських формах: таблетки та оральні краплі. Можливість вибору поліпшує пацієнтам різних вікових груп застосування препарату для полегшення симптомів й перебігу кропив'янки та покращення якості життя.

Література

- Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. American Family Physician 2017. Vol. 95, № 11. June 1. <https://www.aafp.org/afp/2017/0601/p717.html>
- Barniol C. et al. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Annals of Emergency Medicine. – Vol. 71, № 1. January 2018. [sicians. http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.03.006)

Підготувала Ганна Кирпач



Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

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

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин
7 таблеток, вкритих плівкою

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин
14 таблеток, вкритих плівкою

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 2–6 років:

Дорослі та діти старші 6 років:

**1,25 мг або 5 крапель
2 рази на добу**

**5 мг або 20 крапель
або 1 таблетка 1 раз на добу**

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

АНТИЛЕЙКОТРИЄНОВА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

СЕЛЕКТИВНИЙ КОНКУРЕНТНИЙ АНТАГОНІСТ
ЦИСТЕЇНІЛЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ



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

БХФЗ  **bcpp**
www.bcpp.com.ua

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

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Монтел, табл. жувальні, 4 мг РП UA/16297/02/02 від 28.09.2017, 5 мг РП. № UA/16297/02/01 від 28.09.2017; Монтел, табл. 10 мг РП. № UA/16297/01/01 від 20.09.2017

Склад: 1 таблетка містить монтелукасту 4 мг, 5 мг або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиастматичні засоби. Селективний і перорально активний блокатор лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03DC03. **Показання.** Додаткове лікування персистуючої бронхіальної астми (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі симптомів БА за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; профілактично перед фізичними навантаженнями для запобігання астматичного нападу. Додатково для Монтел, табл. жувальні, 5 мг: як альтернатива лікуванню інгаляційними кортикостероїдами, що застосовуються у низьких дозах у пацієнтів з персистуючою БА легкого ступеня, в анамнезі яких останнім часом не було тяжких нападів астми, що потребували перорального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів. Додатково для Монтел, табл. 10 мг: симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на БА. Монтел, табл. 10 мг – у дорослих та дітей з 15 років. Монтел, табл. жувальні, 5 мг застосовується у дітей віком від 6 до 14 років.

Монтел 4 мг – у дітей віком від 2 до 5 років.

Протипоказання. Гіперчутливість до монтелукасту або до ін. компонентів препарату. **Побічні реакції.** Інфекції верхніх дихальних шляхів; тенденція до посилення кровоточивості; реакції гіперчутливості; порушення сну, дратівливість, тривога, гнів, збудження, тремор, депресія, ін.; головний біль, млявість, запаморочення, парестезії/гіпостезії, ін.; відчуття серцебиття; носові кровотечі; диспепсія, ін.; підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит (у тому числі холестатичний, гепатоцелюлярний та ураження печінки змішаного генезу); ангіоневротичні набряки, гематоми, кропив'янка, свербіж, висипання, вузлувата еритема; артралгія, міалгія; астенія, відчуття дискомфорту, набряки, пірексія, відчуття спраги. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників Сінтон БВ, Нідерланди/Саніко Н.В., Бельгія). Зберігати в недоступному для дітей місці. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Місце антагоністів лейкотрієнів в лікуванні алергічних захворювань

За даними Європейської академії з алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), з-поміж хронічних захворювань найпоширенішими в Європі є алергічні. До 20% пацієнтів з алергією щодня намагаються подолати страх можливого нападу бронхіальної астми (БА), розвитку анафілактичного шоку або навіть смерті від алергічної реакції (EAACI, 2016). Всесвітня організація з алергії (World Allergy Organisation; WAO) оцінює поширеність алергічної патології у світовій популяції в межах від 10 до 40% (Rawanekar R. et al., 2013). Більш як 150 млн європейців страждають на хронічні алергічні захворювання (АЗ), і сьогодні експерти прогнозують, що до 2025 р. майже половина всього населення ЄС страждатиме на алергію (EAACI, 2016). Останні дані Американського коледжу алергії, астми та імунології (American College of Allergy, Asthma & Immunology; ACAAI) свідчать що на астму та АЗ, зокрема такі як алергічний риніт (АР), харчова алергія та atopічний дерматит (АД), страждають усі вікові групи у США: тільки на БА хворіють більш як 24 млн осіб, з яких понад 6 млн дітей; більш як 50 млн американців щороку страждають на алергію. Поширеність харчової та шкірних проявів алергії в період 1997-2011 рр. збільшилася в дитячій популяції віком до 18 років.

Актуальність та значимість проблеми алергічної патології у світовому масштабі важко переоцінити. Це, своєю чергою, потребує постійного винаходження та вдосконалення як тактики лікування вказаної групи захворювань, так і безпосередньо лікарських засобів. Є міжнародні погоджувальні документи, рекомендації, які на засадах доказової медицини регламентують тактику лікування тієї чи іншої алергічної патології та охоплюють різноманітні групи препаратів, які впливають на ланки патогенезу захворювання.

АЗ респіраторного тракту — одна з найгостріших проблем у повсякденній медичній практиці. Їх поширеність, рання манифестація, численні ускладнення, резистентність до базисної терапії, а також чималі економічні витрати на лікування дають підстави зарахувати цей різновид АЗ до числа найбільш значущих соціальних хвороб.

Участь антагоністів лейкотрієнів в алергічному запаленні

У механізмі алергічної патології задіяна велика кількість медіаторів запалення. Так, крім гістаміну в патогенезі АЗ ключову роль відіграють лейкотрієни (ЛТ). Вони беруть участь у розвитку широкого спектра запальних захворювань: з одного боку, це БА, АР, АД, кропив'янка, алергічний кон'юнктивіт, з іншого — атеросклеротичні ураження серцево-судинної системи, запальні захворювання кишечника, розсіяний склероз, онкологічні захворювання тощо (Vasilevski I.V., 2014).

ЛТ — біологічно активні ліпідні медіатори з групи ліпоксигеназних ферментів (5-ліпоксигенази, 5-LO) арахідонової кислоти. Виділяють два класи ЛТ: нестабільний ЛТ A4 (LTA4), який надалі перетворюється на B4 (LTB4), а також окрема категорія ЛТ, що містять цистеїн, — їх називають цисЛТ (CysLT), до них належать ЛТ C4 (LTC4), D4 (LTD4) і E4 (LTE4). За допомогою 5-LO CysLT можуть утворюватися різними запальними клітинами, такими як еозинофіли, базофіли, альвеолярні макрофаги, моноцити, а також опасисті клітини. Еозинофіли й опасисті клітини продукують переважно LTA4, а нейтрофіли — LTB4. CysLT, що спричиняють бронхоспазм у пацієнтів із БА, є потужними хемоатрактантами для лейкоцитів (LTB4), виявляють свій біологічний ефект через взаємодію зі специфічними рецепторами.

У людини знайдено щонайменше 2 види рецепторів (підтипи 1 і 2). Рецептор до CysLT 1-го підтипу (CysLT1) — це основний рецептор, що опосередковує ефекти CysLT при БА. Рецептори CysLT1 були виявлені в периферіальних клітинах гладеньких м'язів і ключових клітинах запалення: еозинофілах, моноцитах і макрофагах, В-клітинах, а також клітинах-попередниках CD34+ (плюрипотентні гемопоетичні стовбурові клітини; Новик Г.А., 2014).

Дані, що їх було накопичено за роки вивчення механізмів розвитку БА, демонструють, що ЛТ відіграють важливу роль у патогенезі як астми, так і АР.

До того ж у хворих на БА повітроносні шляхи в 100-1000 разів чутливіші до вдихуваних LTD4 і LTE4, ніж у здорових людей, а вдихувані LTD4 і LTE4 підвищують бронхіальну реактивність до метахоліну й гістаміну. ЛТ виявлені також у сечі, плазмі, назальному секреті, індукованій мокроті й рідкому середовищі, яке отримують під час бронхоальвеолярного лаважу у хворих на БА (Mastalerz L. et al., 2010).

Препарати антагоністів ЛТ

До антилейкотрієнових препаратів (АЛТП), які застосовують у терапії БА та АР, належать прями інгібітори 5-LO, які блокують біосинтез ЛТ (зилеутон), та антагоністи CysLT1 (монтелукаст, зафірлукаст і пранлукаст). Найбільш вивченим та популярним представником АЛТР є монтелукаст — препарат із потужною доказовою базою і хорошим профілем безпеки застосування в різних когортах і вікових групах пацієнтів.

АЛТП входять у рамки протизапальної терапії, до всіх чинних міжнародних керівництв із лікування АЗ, таких як «Глобальна ініціатива з бронхіальної астми» (Global Initiative for Asthma 2019, GINA), «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) — 2019).

АЛТП класифікують як групу препаратів, які дають можливість контролювати перебіг захворювання. Монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв'язується з CysLT1-рецепторами. Препарату властиве значуще блокування CysLT-рецепторів дихальних шляхів (ДШ), що було підтверджено його здатністю інгібувати в пацієнтів з астмою бронхоконстрикцію, спровоковану вдиханням LTD4. Навіть низька (5 мг) доза може привести

до значної блокади стимульованого LTD4 бронхоспазму. Монтелукаст спричиняє бронходилатацію протягом 2 год після перорального прийому; цей ефект був адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічує бронхоспазм як на ранній, так і на пізній стадії, знижуючи реакцію на антигени. Препарат зменшує число еозинофілів периферійної крові в дорослих пацієнтів та дітей, значуще зменшує кількість еозинофілів у ДШ (аналіз мокротиння) та покращує клінічний контроль астми.

Ефективність АЛТП при різноманітних фенотипах БА

Ефективність монтелукасту доведена при таких фенотипах БА, як астма фізичної напруги та БА, асоційована з АР. До інших фенотипів, де застосування монтелукасту є ефективним, належать БА в пацієнтів з ожирінням, астма в курців, аспірин-індукована астма, а також епізоди вірус-асоційованого свистячого дихання — так званого wheezing (Pacheco Y. et al., 2014).

БА, асоційована з АР: за даними, 85-95% хворих на БА страждають на супутній АР, у 20-50% хворих на АР діагностують БА. Численні дослідження підтверджують наявність прямого зв'язку між АР та БА; це дає підстави стверджувати, що БА й АР — системна патологія, відповідно до концепції «єдині дихальні шляхи — єдина патологія». ЛТ відіграють значну роль у патогенезі не лише алергічної БА, а й АР. У пацієнтів із тяжким персистуючим і сезонним АР виявляють високий вміст CysLT у назальному секреті (Bjerner L. et al., 2014; Grainger J. et al., 2006). Встановлено, що у хворих на БА та супутній АР додавання монтелукасту до будесоніду покращувало функцію легень більшою мірою, ніж подвоєна доза будесоніду ($p < 0,05$) (Price D.B. et al., 2006). Також у ході багатьох досліджень було доведено, що додавання АЛТП до базисної терапії БА у пацієнтів із БА та АР сприяло зменшенню обсягу базисної терапії БА (Nayak A. et al., 2007), а також зменшувало ризик госпіталізацій через загострення БА (Wu A.C. et al., 2014).

Необхідно зазначити, що монтелукаст добре поєднується з іншими препаратами, зокрема антигістамінними (наприклад, дезлоратадином — Алердес) і топічними глюкокортикостероидами (ГКС), що застосовуються в лікуванні АР (Nayak A. et al., 2007).

Для аспіринової астми характерна триада симптомів: поліпозний риносинусит, напади задухи і непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Клінічно аспіринова БА характеризується тяжким перебігом, а дебютує з тривалого риніту, який у 20-25% хворих поступово переходить у поліпозну риносинусопатію. Іноді першому нападу задухи передують роки безперервно рецидивного хронічного риніту, при якому не вдається виявити екзоалергени. У більшості випадків назальні симптоми є тяжкими і погано піддаються терапії (Княжеська Н.П., 2014). У пацієнтів із погано контрольованою БА і непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти (АСК), з яких 90% вже отримували середні та високі дози інгаляційних ГКС (ІГКС), оцінювали ефективність монтелукасту. У групі монтелукасту спостерігалось значне покращання контролю захворювання проти групи плацебо. При цьому поліпшення легеневої функції на тлі застосування монтелукасту супроводжувалося зменшенням симптомів астми і частоти загострень. Встановлено, що монтелукаст здатний значно покращувати контроль астми і назальних симптомів у пацієнтів з аспіриновою БА (Dahlen S.E. et al., 2002; Княжеская Н.П., 2000).

БА та ожиріння. У пацієнтів із БА та ожирінням підвищується синтез CysLT. У частини хворих на тлі ожиріння монотерапія АЛТП може мати переваги завдяки їхній загальній імуномодуючій і протизапальній дії, а також впливу на еозинофільний і нейтрофільний тип запалення ДШ (Giouleka P. et al., 2011). Як показали результати дослідження, нейтрофіли надзвичайно чутливі до пригнічуючих ефектів антагоністів CysLT1, хоча й відповідають помірно на стимуляцію CysLT. Незважаючи на те, що нейтрофіли не продукують ЛТ, вони експресують CysLT1, але в меншій кількості, ніж інші типи клітин (еозинофіли, моноцити, опасисті клітини). Цим можна пояснити здатність ЛТ підвищувати чутливість нейтрофілів до хемоатрактантів і кількість нейтрофілів у ДШ (Theron A.J. et al., 2009).

БА фізичної напруги. Поряд із терміном «БА фізичного зусилля» для позначення стану, що виникає у хворих на астму у відповідь на фізичне навантаження, використовують термін «бронхоспазм, спричинений фізичним навантаженням» (exercise induced bronchoconstriction). Це не ізольована форма БА. Зазвичай фенотип астми фізичного зусилля спостерігається в пацієнтів із фенотипом алергічної, ІgE-опосередкованої БА. Рекомендації з ведення пацієнтів з астмою фізичного зусилля передбачають спільні заходи, але найголовнішою

умовою лікування є застосування для оптимального контролю БА адекватної фармакотерапії, зокрема використання АЛТП (монтелукасту), здатних впливати на механізми розвитку постнавантажувального бронхоспазму (Philip G. et al., 2007).

Астма курців. Альвеолярні макрофаги у хворих на БА курців виділяють значно більше ЛТ, ніж в осіб, які не курять. Крім того, куріння знижує активність ІГКС, основних протизапальних протиастиматичних препаратів. У хворих із легкою астмою, які до того ж палять, АЛТР як засоби монотерапії можуть чинити позитивний ефект (Chalmers G.W. et al., 2002).

ЛТ і запалення дрібних ДШ при астмі. Неконтрольоване запалення дрібних ДШ призводить до їх ремоделювання й прогресування БА. Крім того, запалення в дрібних бронхах має велике значення для формування таких фенотипів БА, як астма фізичного зусилля, нічна астма, БА, що тяжко лікується, тяжка астма з високим ризиком повторних загострень. Тому вплив на периферійне запалення необхідний для досягнення оптимального контролю над БА. Лейкотрієнові рецептори виявлені як у проксимальних, так і в дистальних ДШ. Застосування АЛТП виправдане і при цьому фенотипі БА (Bjerner L. et al., 2014).

Отже, з упевненістю можна стверджувати, що поява АЛТП в арсеналі терапевтичних засобів сприяла значному розширенню можливостей лікування цієї складної патології і стала ще одним інструментом контролю над БА.

Показання та особливості застосування монтелукасту

Отже, показаннями до призначення АЛТП, зокрема монтелукасту, сьогодні є:

- профілактика й тривале лікування в дорослих і дітей у віці ≥ 2 роки персистуючої БА легкого та середнього ступеня тяжкості, що погано контролюється ІГКС, а також при недостатньому клінічному контролі астми β-агоністами короткої дії, що застосовуються за необхідності;
- симптоматичне лікування сезонного АР у хворих на БА;
- лікування аспірин-чутливих пацієнтів із БА;
- запобігання бронхоспазму, спричиненому фізичним навантаженням;
- можливість використання в комбінації з будь-яким базисним препаратом;
- купірування симптомів сезонних та цілорічних АР.

На вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано багато препаратів монтелукасту, один із них — виробництво ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) — Монтел. На сьогодні доступна лінійка препаратів Монтел у 3 дозуваннях: 4 мг — у вигляді жувальних таблеток для дітей віком від 2 до 5 років; 5 мг — у вигляді жувальних таблеток для дітей від 6 до 14 років; 10 мг — у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для дорослих і дітей від 15 років.

Монтел швидко і практично повністю всмоктується. У дорослих у разі прийому натще вкритих плівковою оболонкою таблеток у дозі 10 мг їхня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається через 3 год (T_{max}). Середня біодоступність становить 64%. Прийом звичної їжі не впливає на C_{max} у плазмі крові та біодоступність таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Корекція дози для літніх пацієнтів, а також пацієнтів із печінковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості не потрібна. Також відсутня необхідність у корекції дози в пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться із жовчю.

Пацієнтів необхідно попередити, що Монтел не рекомендується застосовувати для зняття гострих астматичних нападів, а також що для таких випадків хворим завжди потрібно мати при собі відповідний препарат невідкладної допомоги.

Монтел зарекомендував себе як сучасний ефективний препарат із високим профілем ефективності та безпеки навіть у разі тривалого застосування, а зручне дозування (від пацієнтів наймолодшого віку до підлітків) та форма випуску препарату (жувальні таблетки для дітей) сприяють підвищенню комплаєнсу та збільшують ефективність лікування АЗ, зокрема астми. З огляду на те, що Монтел виробляється в Україні, це робить його доступним для широкого кола пацієнтів — особливо важлива обставина в умовах сучасної соціально-економічної ситуації.

Отже, сьогодні практикуючому лікареві доступний широкий арсенал ефективних і безпечних препаратів із потужною доказовою базою, накопиченим досвідом застосування, різноманітним дозуванням, що надає додаткові інструменти для досягнення контролю і покращання комплаєнсу в ході терапії найпоширеніших АЗ.

Підготувала **Анна Артюх**

Перехрест бронхіальна астма / хронічне обструктивне захворювання легень

Хворі зі стійкою обструкцією дихальних шляхів (ДШ), які мають ознаки як бронхіальної астми (БА), так і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), формують окрему когорту пацієнтів, об'єднаних терміном «астма / ХОЗЛ перехрест» (АХП) [1, 2]. На сьогодні поняття АХП залишається незрозумілим, що зумовлено недостатньою кількістю досліджень із вивчення цього стану. Причин декілька. Це, передусім, й відсутність чіткого визначення АХП, що перешкоджає належному вивченню його дослідниками; крім того, до клінічних випробувань залучають так звані «чисті» популяції хворих на БА або ХОЗЛ. Пацієнти з АХП залишаються поза межами наукових експериментів. Включення ж цієї когорти пацієнтів у дослідження є критичним для розуміння АХП, бо й досі неясно, чи є кардинальна різниця між АХП та астмою та ХОЗЛ, чи змінює такий діагноз підходи до лікування та чи відрізняються наслідки АХП від наслідків астми чи ХОЗЛ.

Незважаючи на певну невизначеність, АХП, імовірно, є насправді унікальною нозологічною одиницею. На користь цього свідчить низка факторів. По-перше, запропоновані діагностичні критерії та потенційні біомаркери АХП і «чистих» БА чи ХОЗЛ різняться між собою [4]. По-друге, наявність АХП впливає на вибір тактики лікування, що відображено в чинній настанові з лікування ХОЗЛ, де пацієнтам лише із симптомами ХОЗЛ рекомендується монотерапія β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД), тоді як до лікування пацієнтів із ХОЗЛ з астматичним компонентом додається інгаляційний кортикостероїд (ІКС). І нарешті, схоже, що наслідки АХП гірші, як порівняти з такими БА чи ХОЗЛ, та пов'язані з частішими загостреннями, гіршою якістю життя, швидшим зниженням функції легень, вищою смертністю та частішим зверненням за медичною допомогою [4-6]. Цей огляд охоплює поширеність / природний перебіг, механізм виникнення, зовнішні фактори впливу, потенційні біомаркери, запропоновані критерії та підходи до лікування АХП.

Еволюція визначення

Складнощі з визначенням АХП, імовірно, зумовлені тим, що це захворювання відображає цілий спектр фенотипів/ендотипів. Сьогодні немає єдиної думки щодо формулювання поняття АХП, тому й відсутнє загальноприйняте визначення. Для того щоб спробувати його сформулювати, необхідно спочатку визначити та зрозуміти поняття БА та ХОЗЛ.

Астма — це хронічне захворювання малих та великих ДШ, яке характеризується запаленням, оборотною обструкцією та гіперреактивністю бронхів [1, 3]. Зазвичай БА спостерігається в дитячому та молодому віці й поширена в пацієнтів з алергічними захворюваннями. Це гетерогенне захворювання з різними фенотипами/ендотипами (наприклад, астма фізичного зусилля, аспірин-індуковане респіраторне захворювання, алергічна та еозинофільна астма). Хоча в більшості випадків функція легень зазвичай нормалізується між епізодами, у частини пацієнтів згодом формується стійка обструкція, особливо у хворих, які отримують субоптимальне лікування.

Як і астма, ХОЗЛ також є запальним респіраторним розладом, але здебільшого малих ДШ [2, 3]. Пацієнти мають стійкі респіраторні симптоми та обмеження прохідності ДШ (співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) після використання бронходилататора $<0,7$). Указане захворювання зазвичай діагностується в осіб похилого віку з тривалим досвідом куріння. ХОЗЛ має 2 основні фенотипи (хронічний бронхіт та емфізема) і є прогресуючим, незважаючи на лікування.

Особливо важко відрізнити астму від ХОЗЛ у курців та в пацієнтів похилого віку. Деякі з них повністю відповідають критеріям одного з діагнозів, однак є когорта хворих, в яких спостерігається перехрест ознак, характерних для кожного з цих захворювань, що підвищує вірогідність АХП.

Дотепер незрозуміло, яким чином правильно визначити АХП: базуючись на клінічних ознаках, біомаркерах чи їх комбінації. Глобальна ініціатива з боротьби з бронхіальною астмою 2018 р. (GINA) та Глобальна ініціатива з боротьби з ХОЗЛ (GOLD) не надали чіткого визначення АХП, але натомість винесли клінічні критерії [1, 2]. У GINA та GOLD АХП характеризується стійким обмеженням прохідності ДШ із кількома ознаками, зазвичай або асоційованими з астмою, або характерними для ХОЗЛ.

У 2016 р. експертна група запропонувала прийнятну відправну точку для визначення АХП, використовуючи великі та малі критерії [7]. Нижче ця інформація буде розглянута більш детально.

Поширеність та природний перебіг

Оскільки чіткого визначення АХП немає, реальна поширеність захворювання залишається невідомою, хоча повідомляється, що вона становить 12-61% пацієнтів із захворюваннями нижніх ДШ [7]. Діагноз, який залежить від віку, найчастіше встановлюється пацієнтам літнього віку та курцям [3]. Van Boven та співавт. встановили, що порівняно з хворими на ХОЗЛ ($n=22\,778$) пацієнтами з АХП ($n=5093$) частіше були жінки, особи молодого віку, ті, що менше піддавалися впливу куріння та частіше мали такі супутні патології, як алергічний риніт, тривожність, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба та остеопороз [8].

Щодо прогнозу, то в ході Копенгагенського дослідження захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) ($n=8382$) було встановлено, що пацієнти з АХП та астмою з пізнім початком мали більш високі показники зниження $ОФВ_1$ та більшу кількість загострень із гіршим прогнозом [5]. Водночас Cosío та співавт. у своєму дослідженні виявили, що когорта пацієнтів з АХП представлена переважно чоловіками, які отримували ІКС і мали кращий річний прогноз, ніж пацієнти з ХОЗЛ із подібною клінічною картиною. Значна розбіжність у результатах цих досліджень ще більше наголошує необхідність кращого визначення та стратифікації АХП [9].

Механізм захворювання

Імовірно, перехрест, який клінічно спостерігається при АХП, пов'язаний із перекриттям основних запальних патфізіологічних механізмів БА та ХОЗЛ [3]. Традиційно запалення, пов'язане

з астмою, вважається опосередкованим Т2-високими цитокінами. Однак деякі пацієнти (з найтяжчим або неконтрольованим перебігом захворювання) не реагують на терапію, націлену на Т2-високі цитокіни. Вважається, що запалення в цієї категорії пацієнтів має нейтрофільне або олігогранулоцитарне походження.

Водночас запалення на тлі ХОЗЛ зазвичай опосередковане нейтрофілами. Однак з'являється все більше доказів на користь наявності Т2-високого фенотипу запалення в деяких пацієнтів із ХОЗЛ. Еозинофіли (у мокроті, рідині, отриманій після бронхоальвеолярного лаважу, та тканині легень) виявлялися в 15-40% пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ [10-12]. Крім того, кластерний аналіз Ghebre та співавт., які вивчали мокротиння пацієнтів із ХОЗЛ, виявив 3 його основні типи: з переважанням астми (еозинофільний), з переважанням ХОЗЛ (змішаний еозинофільний та нейтрофільний) та АХП (нейтрофільний). [13] Ці висновки ще більше наголошують на необхідності вивчення запального середовища при АХП.

Згадана вище неоднорідність запалення слизової при астмі та ХОЗЛ, імовірно, проявляється різними клінічними фенотипами, які спостерігаються при обох захворюваннях.

Зовнішні фактори впливу

Безумовно, механізми, що лежать в основі запалення, впливають на розвиток АХП, але свою роль у цьому можуть відігравати й такі фактори, як куріння, інфекції, поллютанти й дієта [3]. Найкраще вивчений вплив сигаретного диму та тютюну.

Хоча куріння є вагомим чинником розвитку ХОЗЛ, ця звичка притаманна й хворим на астму [14]. Невідомо, чи призводить куріння у хворих на БА до незворотного ремоделювання ДШ, як це відбувається при ХОЗЛ. Зауважимо, навіть при ХОЗЛ вплив аналогічної кількості тютюну не обов'язково веде до однакового зниження функції легень у всіх пацієнтів [3, 15]. Крім того, куріння не тільки спричинює посилення симптомів у астматиків, але й супроводжується зниженням чутливості до кортикостероїдів [16-18]. В активних курців зазначається більш швидке щорічне зниження функції легень, яке можна пригальмувати, відмовившись від шкідливої звички [19]. Наразі невідомо, чи мають астматики-курці, в яких захворювання переростає в АХП, той же фенотип, що й некурці з БА [3].

Відомо, що забруднення повітря асоційоване з розвитком астми та ХОЗЛ, однак його роль у розвитку АХП невідома [3]. У своєму дослідженні за участю дорослих пацієнтів із БА ($n=6040$) То зі співавт. виявили, що підвищення кумулятивного

впливу дрібних твердих часток та озону пов'язане з майже втричі більшим ризиком розвитку АХП [20].

Потенційні біомаркери

Для ідентифікації АХП корисними можуть бути 2 біомаркери: сироватковий периостин (СП) та YKL-40 (табл. 1). Периостин — це білок позаклітинного матриксу, який у великій кількості експресується при алергічних захворюваннях [21, 22]. YKL-40 — це глікопротеїн, який секритується клітинами епітелію ДШ у разі запалення та виявляється при ХОЗЛ [21, 22]. У дослідженні японських пацієнтів з астмою ($n=177$), АХП ($n=115$) та ХОЗЛ ($n=61$), Shirai та співавт. виявили, що рівень СП підвищується як при БА, так і при АХП, але не при ХОЗЛ [22]. У свою чергу, рівень YKL-40 підвищується при ХОЗЛ та АХП, але не при БА. До того ж відсоток пацієнтів із високим рівнем СП та YKL-40 значно вищий при АХП, ніж при астмі чи ХОЗЛ. Ці результати дають підстави припустити, що АХП має ознаки як БА (Т2-високе запалення), так і ХОЗЛ (нейтрофільне запалення), відповідно, комбінована оцінка цих двох біомаркерів може допомогти в діагностиці АХП.

Однак згідно з Izuahara та Barnes рівні СП і YKL-40 не завжди підвищуються при астмі чи ХОЗЛ [21]. Таким чином, периостин та YKL-40 є, імовірно, біомаркерами БА та ХОЗЛ, а не їхніх підтипів. Крім того, учені, посилаючися на висновки Shirai та співавт., указують на те, що комбінована оцінка цих двох біомаркерів недостатня для точної діагностики АХП [22].

Щодо іншого можливого біомаркера, Iwamoto та співавт. встановили, що рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (запальна молекула нейтрофільного походження), був значно вищим у мокротинні пацієнтів з АХП порівняно з хворими на БА та ХОЗЛ, що вказує на потенційну користь виділення АХП в окрему нозологічну одиницю [23].

Тож необхідні подальші дослідження для уточнення корисності комбінованої оцінки СП і YKL-40 при АХП, а також для пошуку інших потенційних біомаркерів, таких як ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів.

Запропоновані критерії АХП

Незважаючи на відсутність формального визначення, є принаймні загальна згода щодо деяких ключових особливостей АХП. У деяких країнах (зокрема, у Чехії, Австралії, Японії та Іспанії) організації, що спеціалізуються на пульмонології, опублікували діагностичні критерії АХП, кожні з яких дещо різняться [4]. У 2016 р. всесвітня експертна панель, до складу якої увійшли вузькі фахівці

Таблиця 1. Потенційні біомаркери АХП

	СП	Сироватковий YKL-40
БА	Високий	Низький
ХОЗЛ	Низький	Високий
АХП	Високий	Високий

Таблиця 2. Запропоновані великі та малі критерії АХП	
Великі критерії	Малі критерії
Стійке обмеження прохідності ДШ у пацієнтів віком ≥ 40 років	Атопія або алергічний риніт в анамнезі
10 пачко/років куріння або еквівалентного впливу забрудненого повітря	$\uparrow$ ОФВ ₁ ≥ 200 мл та на 12% від базових значень після проби з бронхолітиком під час ≥ 2 відвідувань
БА у віці до 40 років або збільшення ОФВ ₁ понад 400 мл після проби з бронхолітиком	Кількість еозинофілів периферичної крові ≥ 300 кл

та лікарі загальної практики з Північної Америки, Західної Європи та Азії, дійшла висновку, що для визнання АХП унікальною нозологічною одиницею потрібне загальновизнане визначення (навіть недосконале) [7]. Комісія запропонувала робоче визначення, що складається з великих та малих критеріїв (табл. 2). Експерти визначили 3 великі критерії, які мають бути присутні для встановлення діагнозу АХП. До них належать: стійке обмеження прохідності ДШ (ОФВ₁/ФЖЄЛ після використання бронходилататора $< 0,7$ або нижня границя норми) у пацієнтів не молодших за 40 років; щонайменше 10 пачко/років куріння або еквівалентного впливу забрудненого повітря в приміщенні чи на відкритому повітрі (наприклад, біомаси); задокументована історія астми у віці до 40 років або збільшення ОФВ₁ понад 400 мл після проби з бронхолітиком. Експерти також запропонували 3 малі критерії, з яких для діагностики достатньо наявності хоча б одного, а саме: задокументована історія атопії або алергічного риніту, збільшення ОФВ₁ принаймні на 200 мл та на 12% від базових значень після проби з бронхолітиком під час ≥ 2 відвідувань або кількість еозинофілів периферичної крові не менше 300 клітин/мл. Хоча дане визначення є довільним та потребує валідації, воно дає

можливість клініцистам краще діагностувати АХП та допомагати науковцям розробляти дослідження з вивчення АХП.

Підходи до лікування

До сьогодні немає чіткого терапевтичного підходу для ведення пацієнтів з АХП. У клініцистів фактично відсутня наукова інформація, необхідна для надання конкретних рекомендацій щодо лікування, оскільки популяційні дослідження за участю пацієнтів з АХП ще не проводилися [4]. З огляду на це, прийняття клінічних рішень щодо терапії АХП базується на суб'єктивному баченні клініцистом, які симптоми переважають у пацієнта – БА чи ХОЗЛ [3]. Далі лікарям залишається обирати тактику лікування без обґрунтованих доказів ефективності в цій специфічній групі пацієнтів.

Проте, незважаючи на вищезазначене, є розумні підходи за замовчуванням, які треба враховувати. Це відмова від куріння та легенева реабілітація за показаннями [3]. Крім того, дуже важливою для пацієнтів із потенційним АХП, з огляду на їхню схильність до підвищеної захворюваності, є вакцинація (від грипу та пневмококової пневмонії).

Згідно з Postma та співавт. рекомендований за замовчуванням підхід до терапії в разі АХП полягає в початковому

лікуванні астми (зазвичай за допомогою ІКС), при цьому покрокова терапія передбачає додавання БАТД, або мускаринового антагоніста тривалої дії (МАТД), або комбінації БАТД/ МАТД, можливо, раніше, ніж це показано при БА [10]. Згадувана експертна панель 2016 року вважає комбінацію ІКС із БАТД доцільною для пацієнтів з АХП, особливо при підвищенні еозинофілів у сироватці крові або мокротинні. Ці рекомендації підкріплює дослідження Pascoe та співавт., які виявили, що короточасні переваги ІКС для хворих на ХОЗЛ вищі для пацієнтів із фенотипом Т₂-високих цитокінів (на що вказують підвищені показники еозинофілів у крові $\geq 2\%$) [24]. Аналогічно, Siddiqui та співавт. встановили, що еозинофілія периферичної крові у хворих на ХОЗЛ асоціювалася зі сприятливою реакцією на терапію ІКС та БАТД [25]. Імовірно, що пацієнти з АХП можуть мати подібні переваги. Оскільки є певні ризики при застосуванні БАТД у хворих на астму, наявність астматичного компонента потребує одночасного використання ІКС [26]. Однак занепокоєність викликають можливі несприятливі наслідки на тлі використання ІКС (особливо надмірному), оскільки ІКС асоціюються з підвищеним ризиком розвитку пневмонії у хворих на ХОЗЛ [27].

Щодо МАТД, то хоча традиційно цей клас препаратів використовувався в основному для лікування ХОЗЛ, він також має доведений терапевтичний ефект у покроковій терапії астми. Peters та співавт. встановили, що додавання тіотропію до комбінації БАТД та ІКС покращувало симптоми та функцію легень у пацієнтів із неконтрольованою астмою [3, 28]. До того ж корисними в пацієнтів з атопією можуть бути модифікатори лейкотрієну.

У лікуванні пацієнтів із потенційним діагнозом АХП доцільно уникати монотерапії БАТД або МАТД. Натомість треба застосовувати ІКС, аби не просто маскувати симптоми терапією БАТД або МАТД, але й належним чином лікувати запальний процес, який лежить в основі захворювання. Отже, доти, поки не будуть проведені адекватні терапевтичні випробування, доцільно розглядати раннє додавання БАТД та/або МАТД до ІКС при АХП, при цьому враховуючи при виборі лікарських засобів їхні можливі несприятливі ефекти.

Висновок

На сьогодні відсутнє загальноприйняте визначення АХП, однак воно необхідне для проведення великих досліджень, наприклад таких потенційних сфер, як визначення біомаркерів АХП, а також фенотипів та ендотипів. Крім того, необхідно вивчити ефективність сучасних методів терапії (ІКС, БАТД та МАТД) разом з іншими лікарськими засобами, які продемонстрували переваги при астмі та/або ХОЗЛ (наприклад, біологічні препарати та рофлуміласт [інгібітор фосфодіестерази]) [29-33]. Оскільки, за даними медичної статистики, АХП має високу поширеність і призводить до збільшення показників захворюваності/смертності та використання медичних послуг, подальші дослідження цієї патології, безумовно, є обґрунтованими.

Список літератури знаходиться в редакції.

Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/Obstructive Pulmonary Disease Overlap. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2020;20(1):43-47. doi: 10.1097/ACI.0000000000000596.

Реферативний переклад з англ. Ганни Кирпач



Здоров'я[®] України[®]

МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

На нашому порталі

www.health-ua.com

електронні версії всіх медичних видань ВД «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Порівняльна ефективність левоцетиризину та дезлоратадину в пацієнтів з алергічним ринітом, асоційованим із сенсibiliзацією на пилок кедр: рандомізоване подвійне сліпе дослідження

Алергічний риніт (АР) не вважається тяжкою патологією, проте може значуще знижувати якість життя пацієнтів – порушує сон, ускладнює навчання, зменшує працездатність тощо [8, 9]. Зростає поширеність АР і в Японії, а на АР, асоційований із сенсibiliзацією до пилку японського кедр (Japanese cedar pollen (JCP)-induced allergic rhinitis), хворіє понад 26% популяції [7]. У терапії АР зазвичай використовують антигістамінні препарати (АГП) II покоління (антагоністи H_1 -рецепторів). Ця група лікарських засобів, завдяки швидкому початку дії, тривалості ефектів та високому профілю безпеки, відіграє ключову роль у симптоматичному лікуванні АР [10]. Деякі пацієнти приймають пероральні АГП регулярно, протягом сезону наявності пилку, проте більшість вживають їх у разі потреби, зокрема при погіршенні симптомів.

Для порівняння ефективності різних АГП найкращим методом є перехресне дослідження, адже зробити ідеальні умови для порівняння в клінічних умовах дуже складно, майже неможливо. Так, спеціальне дослідження пилок-індукованого (JCP) АР має проводитися під час сезону пилку, але як можна забезпечити однакові умови для всіх досліджуваних пацієнтів, урахувавши погодні умови, коливання рівня пилку в повітрі та різний стан пацієнтів. Отже, ідеальні контрольовані умови для дослідження можливо створити тільки в спеціальній камері штучного клімату (environmental challenge chamber, ECC); така є в Університеті міста Тіба (Японія). Ця камера вміщує 50 осіб і дає можливість штучно відтворити необхідний рівень пилку в повітрі. Саме такі ECC використовують у перехресних дослідженнях з АГП [11, 12].

Метою поточного рандомізованого подвійного сліпого перехресного порівняльного дослідження було підтвердження ефективності різних АГП у схожих когортах пацієнтів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь добровольці віком 20–65 років із JCP-індукованим АР. Діагноз встановлювали за наявності назальних симптомів протягом принаймні 2 років та підвищення JCP-специфічного імуноглобуліну E (sIgE) сироватки крові, визначеного методом компонентної алергодіагностики, який відповідав ≥ 2 класу сенсibiliзації, згідно з такою для рівнів сенсibiliзації в молекулярній алергодіагностиці. Крім того, на початок дослідження пацієнти не мали назальних симптомів, але останні, від помірної до тяжкої вираженості, виникали під час скринінгової експозиції в ECC.

Рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне подвійне сліпе дослідження проводилося протягом JCP-вільного сезону з листопада 2017 по січень 2018 року. Перша доза досліджуваного препарату призначалася перорально в 21:00 напередодні тесту з оцінки симптомів після впливу пилку в ECC. Кожен із досліджуваних препаратів призначався принаймні через 2-тижневий інтервал після застосування попереднього – для повного виведення його з організму і чергового впливу алергену. Учасників експерименту було рандомізовано за двома показниками: рівнем загальних назальних симптомів та наявністю JCP-sIgE (клас сенсibiliзації 2, 3 або ≥ 4).

У рамках дослідження використовували такі препарати АГП II покоління: левоцетиризин (5 мг) і дезлоратадин (5 мг), в якості плацебо – лактозу. Указані препарати було

поміщено в капсули однакової форми, кольору та ваги для ліків, щоб забезпечити умови подвійного сліпого дослідження.

Тест з експозицією проводили в університетській ECC. Стандартний рівень JCP у повітрі становив 8 тис [пилкові зерна – п. з.] п.з./м³, що було встановлено на основі попередніх тестів [13]; було також показано, що симптоми досягають максимальної тяжкості після 2–3 год експозиції. Тест з експозицією пилку проводився протягом 3 год – з 9:00 до 12:00, а пацієнти в цей час реєстрували наявність симптомів. Використовувати лікарські засоби (ЛЗ) заборонялося до 21:00 у день оцінки симптомів. Загалом усі препарати з антиалергічними ефектами, зокрема антигістамінні, були заборонені протягом решти періоду дослідження.

Поява симптомів фіксувалася в електронному додатку (Willcom Co., Ltd., Japan) в ECC. Наявність чхання, ринореї, закладеності носа, свербіжу носа й очей, сльозотечі оцінювали кожні 30 хв за 4-бальною шкалою (0 – немає, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – тяжкий). Симптоми також записували в щоденнику через 3, 6 та 9 год після виходу з ECC (15:00, 18:00 та 21:00 відповідно). Загальна оцінка 4 назальних симптомів позначалася як [Total Nasal Symptom Score] TNSS (0–12), 2 очних симптоми – як загальна оцінка очних симптомів (0–6), а загальна кількість балів TNSS та загальна оцінка очних симптомів – як загальна оцінка назо-очних симптомів (0–18). Крім того, фіксувалася частота чхання та спорожнення носа. Первинною кінцевою точкою було середнє значення TNSS на 120-й, 150-й та 180-й хв перебування в ECC.

Зміна TNSS (середнього значення на 120-й, 150-й та 180-й хв) після перорального призначення дезлоратадину чи левоцетиризину розраховувалася окремо для кожного пацієнта. Особи зі зменшенням TNSS більш як на 1 після призначення дезлоратадину були віднесені до групи левоцетиризин-респондерів.

Результати та їх обговорення

Препаратами, що їх найбільш часто призначають при лікуванні АР, є левоцетиризин і дезлоратадин. У поточному дослідженні використовувались обидва препарати. Відомо, що завдяки низькому зв'язуванню з H_1 -гістаміновими рецепторами мозку ці ЛЗ майже не мають седативної дії, а тривалість їхньої дії становить 24 год, отже, їх зручно приймати 1 раз на добу [14]. Левоцетиризин – це R-енантіомер рацемічного цетиризину, який є похідним піперазину і в якого майже втричі

сильніша антагоністична активність щодо H_1 -гістамінових рецепторів, ніж у цетиризину [16].

В описуваному дослідженні левоцетиризин і дезлоратадин значуще зменшували назальні симптоми порівняно з плацебо. З огляду на значення шкали загальної тяжкості симптомів риніту (Total Nasal Symptom Score, TNSS (первинна кінцева точка дослідження), левоцетиризин ($-2,42$; $p < 0,0001$ проти плацебо) зазвичай був ефективнішим за дезлоратадин ($-1,66$; $p < 0,01$ проти плацебо).

Порівняння ефективності та безпеки застосування левоцетиризину та дезлоратадину в лікуванні алергічних захворювань проводили й раніше. Так, у низці досліджень, в яких порівнювали експериментально гістамін-індуковане почервоніння шкіри, висип і свербіж, при застосуванні АГП для купірування зазначених симптомів левоцетиризин демонстрував значно більшу ефективність у порівнянні з дезлоратадином [17–22]. Попереднє порівняльне дослідження з використанням ECC показало аналогічні результати для левоцетиризину [23]. Про вищу порівняльну ефективність левоцетиризину щодо зменшення інтенсивності назальних симптомів свідчили дані декількох опублікованих статей [23, 24].

У цьому науковому експерименті, який на момент початку проведення є найбільшим перехресним порівняльним дослідженням ефективності двох згаданих препаратів у лікуванні пилок-індукованого АР, взяли участь 50 пацієнтів (рандомізованих на 3 групи). Новинкою в роботі було використання камери з експозицією пилку – ECC. Результати дослідження, зокрема ефекти плацебо, мають високу точність та відтворюваність. Не лише загальне порівняння двох препаратів, а й пряме порівняння відмінностей кожного препарату в окремих пацієнтів забезпечило отримання нових важливих даних після завершення випробування.

Загалом АГП вважаються недостатньо ефективними в лікуванні закладеності носа [28], проте й левоцетиризин, і дезлоратадин були ефективніші за плацебо в пацієнтів із цим симптомом АР. Також повідомлялося, що левоцетиризин має протизапальні ефекти, зокрема пригнічує міграцію еозинофілів та експресію молекул міжклітинної адгезії [30, 31]. Згадані властивості можуть сприяти ефективності АГП при закладеності носа, що спостерігалось в поточному дослідженні.

У рандомізованому перехресному порівняльному дослідженні із застосуванням ECC левоцетиризин і дезлоратадин значуще впливали на назальні симптоми проти плацебо, а їх використання супроводжувалося високим профілем безпеки. Левоцетиризин продемонстрував більшу ефективність, ніж дезлоратадин, особливо щодо такого складного симптому АР, як закладеність носа. Профіль безпеки левоцетиризину був зів'язаним із таким плацебо. Отже, АГП, зокрема левоцетиризин, утримують свої позиції в лікуванні симптомів АР.

Yonekura et al. Efficacy of Desloratadine and Levocetirizine in Patients with Cedar Pollen-Induced Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind Study. Int Arch Allergy Immunol 2019. doi: 10.1159/000503065

Адаптований переклад з англ. Валерія Палько, Анни Артюх

37



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

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин

Алерзин
5 мг
Левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

Алерзин

левоцетиризин

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 2–6 років:

Дорослі та діти старші 6 років:

1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу

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

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції: сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Небезпечний вейпінг:^{*} рекомендації CDC щодо менеджменту захворювань, спричинених використанням електронних сигарет



Новина про нещодавно зареєстровані в США випадки захворювань, які характеризуються тяжким ураженням легень і пов'язані з використанням електронних сигарет і вейпів, сколихнула весь світ і стала причиною серйозного переосмислення «безпеки» сучасних електронних пристроїв для куріння. Станом на 27 вересня в 46 штатах і на одній із територій США зафіксовано 805 випадків захворювань і 12 смертей (у штатах Каліфорнія, Флорида, Джорджія, Іллінойс, Індіана, Канзас, Міннесота, Міссісіпі, Міссурі та Орегон), пов'язаних із вживанням електронних сигарет і вейпінгом.

Що відомо на сьогодні: особливості електронних сигарет і рідин, які застосовували потерпілі

Електронні сигарети (вейпи, е-сигарети, ENDS (electronic nicotine delivery systems – електронні системи постачання нікотину) тощо) – сучасні пристрої для куріння, механізм дії яких полягає в нагріванні рідини з наступним утворенням аерозолі, який курець вдихає в легені. Є різні форми, розміри та дизайн електронних сигарет: деякі з приладів нагадують класичні сигарети, сигари або трубки для куріння, інші можуть мати вигляд ручки, USB-накопичувача тощо. Більшість із них оснащені батареєю, нагрівальним елементом і місцем для зберігання рідини.

Процес куріння електронних сигарет прийнято називати вейпінгом. Рідини, які використовують для вейпінгу, можуть містити нікотин, ТНС (tetrahydrocannabinol – тетрагідроканабінол), CBD-умісні олії (cannabinoid oils – канабіноїд-умісні олії), ароматизатори (зокрема діацетил) та інші добавки. Своєю чергою, ТНС – головний

психоактивний компонент марихуани. Електронні сигарети можуть використовуватися для вживання марихуани або інших наркотиків. Аерозоль, який утворюється під час застосування електронних сигарет, також може містити важкі метали (нікель, станум і свинець). Споживачі електронних сигарет не завжди можуть знати про справжній склад засобів, які вони використовують. Наприклад, було виявлено, що деякі засоби із заявленим нульовим умістом нікотину насправді його містили.

На сьогодні CDC проаналізували 771 із 805 випадків захворювань, спричинених уживанням електронних сигарет. Було встановлено, що приблизно 69% хворих – чоловіки, майже дві третини (62%) – особи віком від 18 до 34 років (з них 22% – від 18 до 21 року), а 16% пацієнтів ще не досягли 18-річного віку. Усі потерпілі були споживачами електронних сигарет.

Також CDC проаналізували дані 513 пацієнтів про речовини, які застосовували для куріння електронних

сигарет за 30 днів до появи симптомів захворювання. Аналіз випадків захворювань, пов'язаних із вейпінгом, продемонстрував, що одним із головних факторів розвитку тяжкого ураження легень у курців електронних сигарет є *ТНС-умісні добавки*. Зокрема, майже 77% хворих уживали засоби для вейпінгу / куріння електронних сигарет, які містили ТНС. Також 57% хворих повідомили про вживання нікотин-умісних засобів для вейпінгу / куріння електронних сигарет. Більшість пацієнтів уживали електронні сигарети з ТНС-умісними добавками або з ТНС-умісними добавками та ніотином одночасно. Деякі пацієнти повідомляли про вживання лише нікотин-умісних засобів. Проте жодну з вивчених речовин досі не вдалося пов'язати з усіма випадками тяжких уражень легень серед курців електронних сигарет, і дослідження тривають.

Захворювання, спричинене вживанням електронних сигарет: клінічна картина

Були зібрані та проаналізовані дані щодо симптомів, які спостерігали в пацієнтів із захворюванням, спричиненим уживанням електронних сигарет. Зокрема, у хворих спостерігалися: кашель, задишка та біль у грудях; нудота, блювання та діарея; лихоманка, слабкість і біль у животі. У деяких пацієнтів симптоми розвивалися впродовж кількох днів, тоді як в інших – протягом кількох тижнів.

Визначення випадку ураження легень, зумовленого вейпінгом або вживанням електронних сигарет

Рекомендації CDC щодо визначення випадку ураження легень, зумовленого вейпінгом або вживанням електронних сигарет, наведені в таблиці.

Продовження на стор. 32.



^{*}Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, № 7 (120), 2019 р.

Таблиця. Визначення випадків захворювання, зумовленого вейпінгом / уживанням електронних сигарет	
Випадок	Критерії визначення
Підтверджений	Уживання електронних сигарет /вейпінг упродовж останніх 90 днів до появи симптомів захворювання та Наявність інфільтратів на рентгенограмі ОГП (органів грудної порожнини) або змін за типом «матового скла» на комп'ютерній томограмі (КТ) ОГП та Відсутність ознак легеневої інфекції під час первинного огляду. Мінімальні критерії: • негативна респіраторна вірусна панель; • негативні результати молекулярно-генетичного дослідження або швидкого тесту на грип (якщо в місцевості є необхідним проведення такого тестування); • негативні результати всіх інших досліджень, які є доступними та застосовуються для виключення респіраторних інфекцій (дослідження бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), культуральне дослідження мокротиння тощо) та Відсутність доказів, зафіксованих у медичній документації, щодо альтернативних діагнозів (ревматологічних, онкологічних захворювань тощо)
Можливий	Уживання електронних сигарет / вейпінг упродовж останніх 90 днів до появи симптомів захворювання та Наявність інфільтратів на рентгенограмі ОГП або змін за типом «матового скла» на КТ ОГП та Ідентифікація інфекції за допомогою культурального методу або молекулярно-генетичного дослідження, проте спеціалісти вважають, що ця інфекція не може бути єдиною причиною ураження легень, або не виконані дослідження для виключення респіраторної інфекції, при цьому спеціалісти вважають, що інфекція не може бути єдиною причиною ураження легень та Відсутність доказів, зафіксованих у медичній документації, щодо альтернативних діагнозів (ревматологічних, онкологічних захворювань тощо)

Небезпечний вейпінг: *рекомендації CDC щодо менеджменту захворювань, спричинених використанням електронних сигарет

Продовження. Початок на стор. 31.

Також CDC наголошують, що всі ці визначення випадків застосовують для їх реєстрації та наступного аналізу, проте вони не є клінічними діагнозами. Після отримання додаткової інформації визначення випадків можуть оновитися.

- Не мають уживати електронні сигарети або засоби для вейпінгу:
 - особи молодого віку;
 - вагітні;
 - дорослі особи, які раніше не вживали тютюнових виробів.



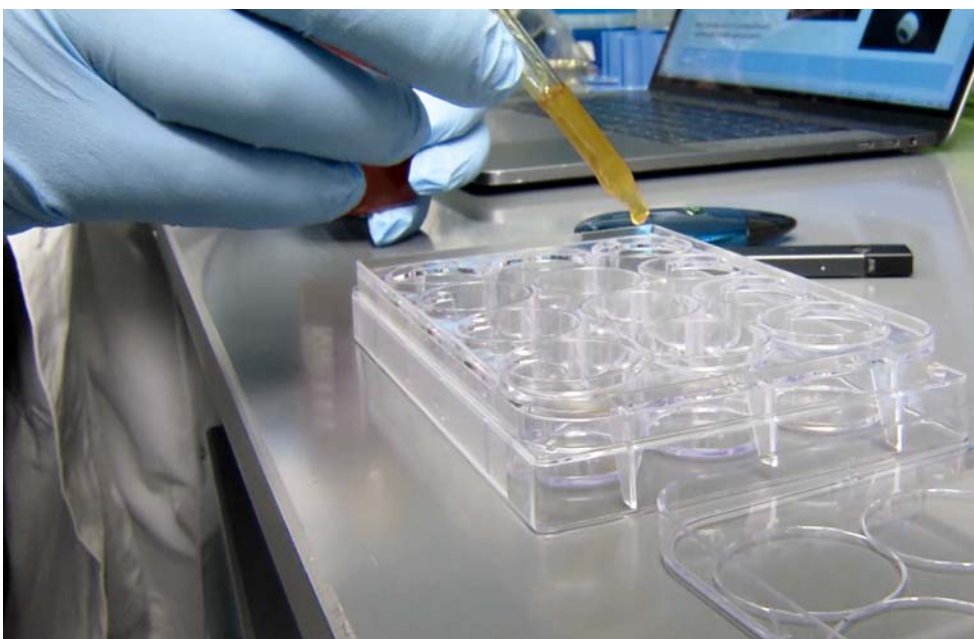
Рекомендації щодо менеджменту захворювання, спричиненого вживанням електронних сигарет

Доки триває пошук речовини, яка призвела до тяжкого ураження легень в осіб, які застосовували електронні пристрої для куріння, CDC рекомендує утриматися від застосування ТНС-умісних рідин для куріння. Дорослим, які вживають електронні сигарети для відмови від куріння, CDC рекомендує не повертатися до вживання «класичних» сигарет. У разі появи в осіб, які застосовують електронні пристрої для куріння, вищеописаних симптомів захворювання, CDC рекомендує негайно звернутися до спеціаліста. Незалежно від результатів дослідження, що триває, CDC наголошує:

- Кожен, хто використовує електронні пристрої для куріння, не має купувати засоби (наприклад, електронні сигарети або рідини для вейпінгу, які містять ТНС або CBD) у неофіційних постачальників, а також самостійно змінювати склад або додавати до цих засобів речовини, не передбачені виробником.

Зважаючи на реєстрацію захворювань, пов'язаних із вживанням електронних сигарет / засобів для вейпінгу, CDC рекомендує спеціалістам:

- У разі реєстрації випадку захворювання, яке характеризується ураженням легень невідомої етіології, та за наявності даних щодо вживання особою електронних сигарет / вейпінгу протягом останніх 90 днів спеціаліст має повідомити про нього в місцеві органи виконавчої влади.
- Запитувати в пацієнтів, які вживають електронні сигарети / засоби для вейпінгу, про наявність респіраторних симптомів упродовж останніх 90 днів.
- Якщо є підстави для визначення електронних сигарет / вейпінгу як можливої причини ураження легень у пацієнта, спеціаліст має отримати детальну інформацію щодо:
 - складу речовин, які використовували для куріння, наприклад: нікотин, канабіноїди (марихуана, ТНС, ТНС-концентрати, CBD, CBD-олії, синтетичні канабіноїди та ін.), ароматизатори тощо;



- виробництва речовин, які використовували для куріння: комерційні рідини (наприклад, бутильовані засоби для вейпінгу, картриджі), рідини, виготовлені «у домашніх умовах», повторно застосовані картриджі тощо;
- пристроїв, що застосовували для куріння, зокрема інформацію про виробника, найменування бренду, найменування та серійний номер продукту, пристрою або рідини, а також про те, чи може користувач змінювати налаштування пристрою або модифікувати засоби для куріння;
- дати придбання засобів, які застосовують для вейпінгу або вживання електронних сигарет;
- способу вживання речовин: аерозолізація, змащування, даббінг (від англ. dabbing — вдихання пари, який утворюється під час нанесення речовин (зазвичай екстракту марихуани) на розігріту металеву конструкцію) тощо;
- інших можливих факторів: обміну з іншими особами засобами, які

альвеолярних макрофагів, які поглинули олійні часточки. Ідентифікація цих клітин стала основою для реєстрації випадків ліпоїдної пневмонії, розвиток якої пов'язаний із вдиханням ліпідів у складі аерозолів електронних пристроїв для куріння. Рішення щодо доцільності проведення БАЛ має приймати спеціаліст у кожному окремому випадку.

- Забезпечити проведення біопсії легень, якщо це необхідно. Проводячи біопсію легень, найкраще досліджувати свіжі зразки тканин, при цьому важливо забезпечити фарбування ліпідів (рутинні методи фарбування можуть зруйнувати ліпіди в тканинах).

- Також CDC наголошує, що в деяких випадках, ще до отримання результатів додаткових методів обстеження, доцільно забезпечити хворому емпіричне лікування, спрямоване на різні можливі причини розвитку респіраторних симптомів. У сезон грипу CDC рекомендує спеціалістам розглядати грип як одну з можливих причин розвитку ураження легень невідомого походження в осіб із уживанням електронних сигарет / вейпінгом в анамнезі. Слід розглянути питання щодо необхідності одночасного застосування терапії, спрямованої проти як інфекційної патології, так і ураження легень, асоційованого з вейпінгом.



застосовують у процесі вейпінгу або вживання електронних сигарет (електронними пристроями для куріння, рідинами, заправками або картриджами).

- Визначити, чи доступні засоби (електронні пристрої, рідини тощо), що їх вживав пацієнт, для дослідження.
- Розглянути всі можливі причини розвитку респіраторних симптомів і симптомів ураження травного тракту (інфекційні, ревматологічні, онкологічні тощо), за необхідності залучити відповідних спеціалістів (інфекціоністів, пульмонологів, токсикологів та ін.) та використовувати всі доступні методи діагностики (зокрема, для виключення респіраторних інфекцій).

- Розглянути питання щодо необхідності застосування кортикостероїдів. Повідомляється, що застосування кортикостероїдів у пацієнтів із захворюванням, спричиненим уживанням електронних пристроїв для куріння, сприяє клінічному покращенню.

- Забезпечити дослідження матеріалу БАЛ, якщо це необхідно. У деяких хворих дослідження матеріалу БАЛ виявило наявність так званих ліпідних

Висновки

Отже, доцільним є проведення додаткових досліджень з оцінки безпеки та довгострокових наслідків застосування електронних пристроїв для куріння. Згідно з рекомендаціями CDC електронні сигарети можуть бути корисними в осіб, які використовують їх як альтернативу «класичним» сигаретам та іншим тютюновим виробам. Оскільки більшість засобів, що застосовують при використанні електронних пристроїв для куріння, містять нікотин, треба враховувати відомі факти щодо впливу нікотину на здоров'я:

- спричинює звикання;
- небезпечний для плоду;
- може завдавати шкоди та порушувати розвиток головного мозку підлітків;
- небезпечний для вагітних і дітей.

CDC рекомендує не починати застосовувати електронні пристрої для куріння особам, які ніколи не вживали тютюнових виробів раніше.

Підготувала Анастасія Козловська



M.K. Church, M. Tiongco-Rectob, E. Ridoloc, Z. Novak

Біластин: постійний супутник лікування алергії

Такі алергічні захворювання (АЗ), як алергічний ринокон'юнктивіт (АРК) і кропив'янка, поширені в усьому світі, і їх частота зростає, особливо в дитячій популяції. Указана патологія негативно позначається на фізичному, психологічному, соціальному стані пацієнтів, їх навчанні та праці через зниження якості життя (ЯЖ), а також втрату працездатності, що, своєю чергою, обертається чималими фінансовими витратами як для самого хворого, так і для національної системи охорони здоров'я.

Для лікування багатьох алергічних розладів, у тому числі АРК і кропив'янки, застосовують H_1 -антигістамінні препарати (АГП). Біластин – селективний H_1 -АГП II покоління. Уперше він був схвалений в Європейському союзі у 2010 р. для симптоматичного лікування АРК (сезонного й цілорічного) та кропив'янки в пацієнтів віком ≥ 12 років. Зараз біластин доступний приблизно в 100 країнах світу, а нещодавно його було схвалено в Європі для застосування в дітей віком 6–12 років.

Фармакологічний профіль біластину

Зазвичай H_1 -АГП II покоління схожі за своєю ефективністю, проте відрізняються фармакокінетичними властивостями, а також взаємодією з лікарськими засобами (ЛЗ) та харчовими продуктами. Біластин характеризується високою специфічністю до H_1 -рецепторів і незначною спорідненістю до інших рецепторів, виявляє антигістамінні та протиалергічні властивості. Препарат має швидкий початок і значну тривалість дії. Показано, що H_1 -рецептори довго лишаються зв'язаними, що забезпечує їх тривалий антагонізм: на рівні 60–70% через 24 год після прийому.

Біластин застосовують перорально 1 раз на добу. Препарат швидко всмоктується, максимальні концентрації в плазмі виявляють через 1–1,5 години. Одночасний його прийом з їжею знижує біодоступність біластину. У разі перорального прийому середня біодоступність становить приблизно 60%, препарат на 84–90% зв'язується з білками плазми. Він не зазнає значного обміну в печінці, приблизно 95% препарату виводиться в незміненному вигляді з фекаліями (67%) та із сечею (33%). Середній період напіввиведення – приблизно 12–14,5 години. Пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки, а також особам похилого віку коригувати дозу не потрібно. Біластин не вступає в суттєву взаємодію із системою ферментів цитохрому P450. Цей факт, а також відсутність метаболізму в печінці мінімізує здатність препарату до міжлікарських взаємодій. Біластин є субстратом для Р-глікопротеїну, який обмежує його проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр, що зменшує ймовірність впливу на центральну нервову систему (ЦНС) і седативного ефекту.

Дорослі з алергічним ринітом

На алергічний риніт (АР) страждають 10–40% світової популяції. Було встановлено, що комплаєнс хворого погіршується на тлі призначення великої кількості препаратів. АГП, які застосовують 1 раз на добу, зокрема біластин, є доцільним вибором для пацієнтів з АР.

Основними симптомами АР є закладеність носа, свербіж, ринорея та чихання. У разі алергічного кон'юнктивіту спостерігають почервоніння, слезотечу і свербіж очей. Мета лікування АРК – полегшення симптомів. У 2 рандомізованих контрольованих перехресних дослідженнях із використанням камер впливу факторів довкілля оцінювали дію біластину впродовж 2–3 днів впливу алергенів у хворих на АР. Біластин характеризувався швидким початком і значною тривалістю дії. У європейців, що зазнали впливу пилку трав, початок

дії біластину в дозі 20 мг або цетиризину в дозі 10 мг були подібними, тривалість дії обох препаратів була більшою, ніж у фексофенадину в дозі 120 мг. В японців, що їх було піддано впливу пилку японського кедр, біластин у дозі 20 мг діяв швидше за фексофенадин у дозі 60 мг. Усі активні препарати були ефективнішими, ніж плацебо.

У 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) оцінювали ефективність 2- і 4-тижневого застосування біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу в дорослих/підлітків із сезонним або цілорічним АР (САР і ЦАР відповідно). Основною кінцевою точкою була площа під кривою загальної оцінки симптомів (total symptom score; TSS; назальні та неназальні симптоми) протягом лікування або зміна загальної оцінки носових симптомів (total nasal symptom score; TNSS). Результати дослідження показали, що біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу ефективніший за плацебо щодо полегшення симптомів і так само ефективний, як дезлоратадин у дозі 5 мг 1 раз на добу, цетиризин у дозі 10 мг 1 раз на добу або фексофенадин у дозі 60 мг 2 рази на добу. Зведений аналіз 7 клінічних випробувань підтвердив, що біластин ефективно усуває обструкцію носа та очні симптоми АРК.

Як уже зазначалося, АР негативно впливає на ЯЖ, погіршуючи повсякденну діяльність, зокрема концентрацію уваги, продуктивність, сон і статеву функцію. РКД продемонстрували, що біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу набагато результативніший, ніж плацебо, та має таку ж саму ефективність, як лоратадин (10 мг) або дезлоратадин (5 мг) 1 раз на добу щодо поліпшення ЯЖ у пацієнтів з АР.

Довгострокова ефективність ЛЗ особливо важлива для пацієнтів із ЦАР. Непорівняльне дослідження, в якому 64 пацієнти отримували лікування тривалістю до 52 тиж, підтвердило, що ефект від застосування біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу, у тому числі зниження TSS, TNSS та загальної оцінки очних симптомів (total ocular symptoms score; TOSS), а також покращення ЯЖ, зберігався протягом року.

Частота виникнення побічних явищ (ПЯ) на тлі застосування біластину в дослідженнях за участю хворих на АР була порівнянна з такою у разі прийому плацебо. Найпоширенішими ПЯ були головний біль, сонливість і втомлюваність. Виявлено, що разове застосування біластину в дозі 20 мг асоціюється зі значно меншою сонливістю (1,8 проти 7,5%; $p < 0,001$) і втомлюваністю (0,4 проти 4,8%; $p = 0,02$), ніж разовий прийом цетиризину в дозі 10 мг.

Було також виявлено, що АГП покращують увагу і частково протидіють негативному впливу АР на здатність до водіння. Біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу продемонстрував безпеку та хорошу переносимість упродовж 1-річного лікування в багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійно сліпому дослідженні з паралельними групами в 513 мешканців Кавказу і 55 японців із ЦАР.

Дорослі з кропив'янкою

Ризик захворіти на кропив'янку впродовж життя перевищує 20%. Поширеність хронічної кропив'янки (ХК), за оцінками, становить 0,6–1,5%. Вона значуще погіршує ЯЖ, знижуючи працездатність захворілого на 10–30%. ХК опосередкована вивільненням гістаміну з мастоцитів. Це спричинює характерні прояви – пухирі, почервоніння та свербіж. АГП є зворотними агоністами рецепторів гістаміну і здатні усувати прояви, зумовлені гістаміном. H_1 -АГП II покоління є засобами першої лінії для лікування кропив'янки. Якщо через 2–4 тиж не вдається досягти достатнього контролю, дозу можна збільшити (до 4 разів), додаючи інші ЛЗ лише за умови, якщо підвищення дози АГП не забезпечило достатнього контролю.

Ідеальний АГП має ефективно усувати симптоми, діяти швидко й упродовж тривалого часу, застосовуватись 1 раз на добу і не спричинювати такі небажані явища, як, наприклад, сонливість. Біластин відповідає всім цим характеристикам.

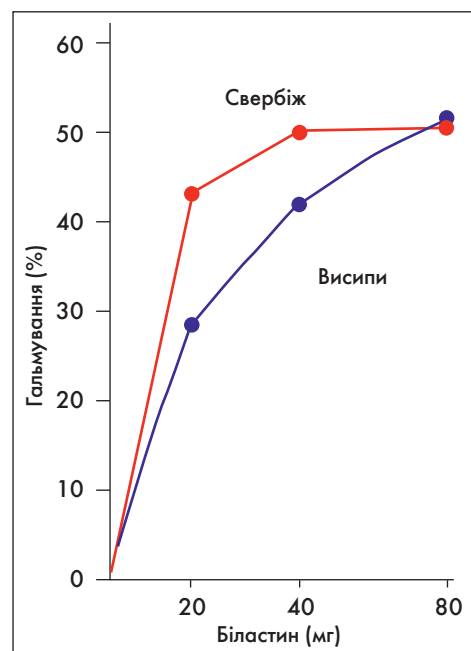


Рис. 1. Диференціальний вплив біластину щодо усунення свербіж та інших шкірних захворювань із 7-денним показником активності кропив'янки у пацієнтів із ХСК в дослідженні, у рамках якого вивчали стратегію ефективності підвищених доз біластину в пацієнтів із неадекватною відповіддю на інші H_1 -АГП (Weller et al., 2018)

Дослідження на здорових дорослих добровольцях показали, що біластин, як порівняти його з плацебо, ефективно усуває висип і гіперемію, діє швидко, причому відчутний ефект виявляють через 0,5–2 години. Біластин діє швидше за цетиризин, дезлоратадин і рупатадин. Через 1,5 год інтенсивність пухирів та гіперемії зменшувалася більш як на 70% в 11 з 12 реципієнтів біластину порівняно з 3 з 11 реципієнтів цетиризину ($p = 0,003$). Біластин також суттєво зменшував вираженість свербіж, тоді як у разі застосування дезлоратадину або рупатадину такого ефекту не спостерігалось.

Біластин оцінювали в кількох РКД за участю дорослих пацієнтів із кропив'янкою. Препарат у дозі 20 мг 1 раз на добу значно ефективніше, ніж плацебо, зменшував інтенсивність симптомів хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК; оцінювали за допомогою TSS). Біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу виявився набагато ефективнішим за плацебо щодо контролю симптомів у пацієнтів із холодовою контактною кропив'янкою. Біластин діяв швидко, значуще поліпшував TSS через 1 день лікування в пацієнтів із ХСК, суттєво зменшував вираженість пухирів, гіперемії та свербіж.

Показано, що біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу покращує ЯЖ пацієнтів із ХСК. У найбільшому РКД показник ЯЖ дерматологічних хворих (Dermatology Life Quality Index; DLQI) значно зменшився порівняно з плацебо після 4 тиж лікування (–9,45 проти –5,93; $p < 0,001$).

Відповідно до результатів досліджень за участю хворих на АР біластин у дозі 20 мг добре переносився дорослими пацієнтами з кропив'янкою із загальною частотою ПЯ, порівнянною з такою в плацебо.

Непорівняльне однорічне дослідження за участю 198 дорослих із ХСК ($n = 56$) або свербіжем, пов'язаним з іншими шкірними захворюваннями (екзема/дерматит, пруриго або шкірний свербіж), показало, що ефективність і хороша переносимість біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу зберігалися тривалий час. TSS, оцінка висипу та свербіж, а також DLQI значно покращилися ($p < 0,001$) з 2-го тиж і утримувалися на тому самому рівні. ПЯ (легкі та помірно тяжкі) спостерігались у 2,5% пацієнтів; про мноливість повідомляв 1% пацієнтів.

Керівництва EAACI/GA²LEN/EDF/WAO рекомендують H_1 -АГП II покоління в ліцензованих дозах як засоби першого ряду в пацієнтів із кропив'янкою та пропонують збільшувати дозу в 2–4 рази за відсутності відповіді на рекомендовані дози. У рандомізованому перехресному дослідженні в пацієнтів із контактною холодовою кропив'янкою стандартна доза 20 мг знижувала поріг критичної температури, при цьому ефективність зростала зі збільшенням дози до 40 і 80 мг, таким чином, у 60% пацієнтів симптоми зникали при застосуванні найвищих доз (рис. 1).

Продовження на стор. 34.

M.K. Church, M. Tiongco-Recto, E. Ridolo, Z. Novak

Біластин: постійний супутник лікування алергії

Продовження. Початок на стор. 33.

Безпека в дорослих

Біластин переноситься добре. Так, у клінічних дослідженнях за участю дорослих і підлітків з АРК або ХСК частота ПЯ у разі застосування біластину (12,7%) була подібною до такої в плацебо (12,8%). Найпоширенішими небажаними реакціями на застосування препарату в дозі 20 мг були головний біль, сонливість, запаморочення та втомлюваність. Біластин добре переносився упродовж тривалого часу.

Біластин є високоспецифічним до H_1 -рецепторів, обмежуючи ризик ПЯ, зумовлених взаємодією з іншими рецепторами, зокрема антихолінергічних ефектів. Він характеризується мінімальною окупацією H_1 -рецепторів (H_1 -receptor occupancy; H_1 RO) у ЦНС, аналогічною до плацебо (на противагу гідроксизину у дозі 25 мг (позитивний контроль) асоціювався зі значною H_1 RO у головному мозку, що спричинювало седацию). Крім того, непряме порівняння опублікованих даних показало, що церебральна H_1 RO в разі застосування біластину в дозі 20 мг є однією з найнижчих серед H_1 -АГП I і II покоління, тому за класифікацією біластин належить до АГП, що не проникають у мозок.

Біластин чинить мінімальну несприятливу дію на психомоторну активність або суб'єктивну оцінку сонливості, не посилює вплив алкоголю та лоразепаму на ЦНС. Препарат у дозі 20 мг або навіть 40 мг не обмежував здатність до водіння у здорових добровольців, а в дозі 20 мг — у пацієнтів з АР і/або ХК при тест-драйві на швидкісному симуляторі Формули 1. В умовах симуляції гіпобаричної гіпоксії, пов'язаної з польотом, біластин не знижував увагу або когнітивні показники. У біластину відсутній суттєвий вплив на інтервал QTc, немає також доказів його кардіотоксичної дії навіть при 4-разовому збільшенні дози.

Пацієнти похилого віку

Частка людей віком ≥ 65 років у світовій популяції збільшується і до 2030 року становитиме майже 20%. Поширеність АЗ у літніх людей складає приблизно 5-10% і, імовірно, зростатиме. Зниження імунної функції

та зумовлені віком зміни тканин призводять до розвитку алергії в цієї категорії пацієнтів, а супутні захворювання, поліпрагмація та побічні реакції на ліки можуть ускладнювати картину.

До найпоширеніших АЗ у людей похилого віку належать АР (приблизно 5-11%) і ХК, причому АР часто поєднується з хронічним неалергічним ринітом, а ХК — з наслідками старіння шкіри. Кропив'янку в похилому віці можуть спровокувати системні захворювання або застосування ЛЗ.

Поліпрагмація підвищує ризик міжлікарської взаємодії та несприятливих реакцій на ЛЗ. З віком у людей також можуть порушуватися фармакокінетика й фармакодинаміка ЛЗ, погіршуватися когнітивні показники. В осіб похилого віку вищий ризик розвитку делірію, індукованого ЛЗ, що частково може бути пов'язано зі зниженням холінергічної функції. Тому літнім пацієнтам важливо уникати препаратів, здатних спричинити сплутаність свідомості або седацию/сонливість, а також тих, що впливають на холінергічну систему, наприклад АГП I та деяких H_1 -АГП II покоління.

Пацієнтам похилого віку з алергічними розладами слід застосовувати неседативні H_1 -АГП II покоління, такі як біластин. Крім ефективності біластину є безпечним і добре переноситься, не зумовлює седативної дії та не погіршує когнітивні показники, не посилює дії алкоголю та бензодіазепінів. Препарат не чинить антихолінергічних та кардіотоксичних ефектів, має обмежену схильність до міжлікарської взаємодії. Літнім пацієнтам та особам із порушенням функції нирок або печінки корекція дози не потрібна.

Проспективне обсерваційне дослідження в умовах реальної практики оцінювало профіль безпеки біластину. В експерименті взяли участь 146 пацієнтів віком ≥ 65 років з АРК і/або кропив'янкою. Хворим призначали біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу та спостерігали протягом 3 місяців. За період дослідження 74 (50,7%) пацієнти повідомили про 129 несерйозних ПЯ, зумовлених лікуванням, з них лише 8 (у 7 (4,8%) пацієнтів) були розцінені як можливо пов'язані з біластином. Легка/помірна сонливість була єдиним ПЯ, асоційованим із лікуванням біластином, — про нього повідомили

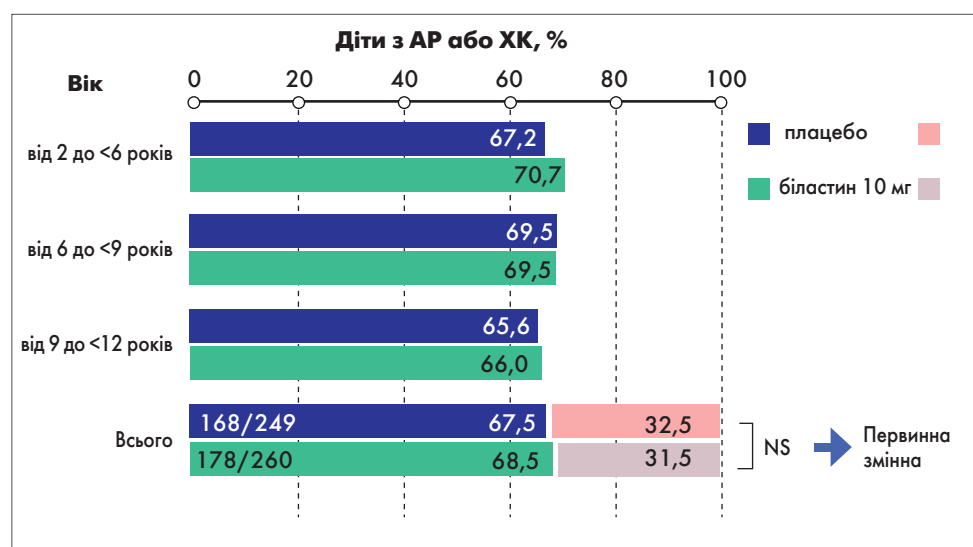


Рис. 2. Переносимість біластину в дозі 10 мг 1 раз на добу в дітей віком від 2 до <12 років з АР або ХК: результати міжнародного подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження (Novak et al., 2016)

більш як 1 (4 (2,7%) пацієнти) хворий. Жодних серйозних ПЯ, пов'язаних із біластином, зафіксовано не було. Це дослідження показало, що біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу має сприятливий профіль безпеки в пацієнтів похилого віку з АРК і/або кропив'янкою. До того ж профіль безпеки не відрізнявся від такого в плацебо-контрольованих дослідженнях, де частота побічних ефектів біластину була зівставна з такою в плацебо (табл.).

Діти шкільного віку

На АРК часто хворіють діти шкільного віку, поширеність у дітей віком 6-7 років становить 8,5%, 13-14 — 14,6%. Поширеність АРК збільшується, особливо в дитячій популяції старшого віку. Поширеність гострої кропив'янки (ГК) у дітей становить 1-14%, ХК — 0,1-1,8%. АР і кропив'янка суттєво знижують ЯЖ дітей і підлітків, зумовлюючи емоційні та фізичні проблеми, обмежуючи повсякденну діяльність і порушуючи сон. АР і кропив'янка можуть негативно впливати на відвідування школи та успішність у навчанні.

Оригінальне схвалення біластину стосувалося дорослих і дітей старших за 12 років. Нещодавно препарат було схвалено для застосування в дітей віком 6-11 років (масою тіла ≥ 20 кг). Це схвалення базувалося на результатах педіатричного дослідження фармакокінетики та міжнародного подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з оцінки безпеки й переносимості, які увійшли до Плану педіатричних досліджень біластину, затвердженого Педіатричним комітетом Європейської медичної агенції (ЕМА).

У багатоцентровому адаптивному відкритому дослідженні фармакокінетики було встановлено, що в дітей віком 2-12 років доза біластину 10 мг забезпечувала системну експозицію та фармакодинамічні результати, еквівалентні дозі 20 мг у дорослих.

Для оцінки безпеки біластину 506 дітей віком від 2 до ≤ 12 років з АРК або ХК було рандомізовано для лікування таблетками, що розсмоктуються, у дозі 10 мг або плацебо впродовж 12 тижнів. Після закінчення лікування не було виявлено статистично достовірної різниці в частці дітей без побічних реакцій у групі біластину та плацебо (31,5 проти 32,5%; різниця між методами лікування -0,99%, 95% ДІ -9,10-7,10) (рис. 2). Крім того, біластин продемонстрував порівнянні з плацебо результати за 4 параметрами

Педіатричного опитувальника якості сну (пов'язане зі сном порушення дихання, денна сонливість, хропіння та неухваленість).

Висновки

Пероральні H_1 -АГП II покоління, такі як біластин, рекомендують в якості засобів першого ряду для лікування АР та ХК у дорослих і дітей віком 2-11 років. Біластин відповідає критеріям EAACI/ARIA щодо препаратів для терапії АР.

Біластин є потужним високоселективним пероральним H_1 -АГП. Препарат зазвичай добре переноситься, навіть у надтерапевтичних дозах, покращує ЯЖ пацієнтів; незначно проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, не спричинює сонливості і не впливає на когнітивні показники чи здатність керувати автомобілем, не посилює дію алкоголю. Він не виявляє антихолінергічних і кардіотоксичних ефектів. Пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки, а також хворим похилого віку коригувати дозу не потрібно. Біластин не зазнає значного метаболізму в печінці, не взаємодіє із системою цитохромів, що обмежує можливість міжлікарської взаємодії.

У рекомендаціях EAACI/GA²LEN/EDF/WAO з лікування ХК зазначено, що дози H_1 -АГП II покоління можна збільшувати до 4 разів за відсутності терапевтичної відповіді. Показано, що біластин є безпечним і більш ефективним у дозах до 80 мг 1 раз на добу в пацієнтів із ХК. Препарат також продемонстрував ефективність у пацієнтів, в яких була відсутня відповідь на застосування інших H_1 -АГП II покоління.

Отже, біластин демонструє виражену результативність, швидкий початок і значну тривалість дії, а також хороше переносимість із мінімальними седативними ефектами та низькою схильністю до міжлікарської взаємодії. Біластин є привабливим варіантом лікування АРК або кропив'янки в пацієнтів різних вікових груп — від дітей шкільного віку до літніх людей.

Список літератури знаходиться в редакції.

Church M.K., Tiongco-Recto M., Ridolo E., Novak Z. Bilastine: a lifetime companion for the treatment of allergies. Current Medical Research and Opinion. 2019 Nov 13:1-10. doi: 10.1080/03007995.2019.1681134.

Підготувала Євгенія Канівець



Таблиця. Переносимість біластину у дозі 20 мг 1 раз на добу в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) з АРК та/або кропив'янкою протягом 36 днів лікування (Sologuren et al., 2018)	
ПЯ, зумовлені лікуванням	Кількість явищ / Кількість пацієнтів (%)
Назофарингіт	5/5 (3,4)
Інфекції сечовивідних шляхів	5/5 (3,4)
Контузія (сплутаність свідомості?)	5/5 (3,3)
Біль у спині	4/4 (2,7)
Сонливість	4/4 (2,7)
Кон'юнктивіт	3/3 (2,1)
Сухість у роті	3/3 (2,1)

Аерофілін

Відкрий друге дихання



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, Ксантини, Доксофілін, Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіптензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея, диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль,

безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.: №UA/4391/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю



HIKCAP®

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



БІЛАСТИН ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ¹⁻³

- Біластин — сучасний H₁-антигістамінний препарат 2-го покоління⁴
- Ефективний для симптоматичного лікування алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{5, *}
- Швидкий початок та тривалий період дії⁶
- Відсутність седативної дії: сонливість і втома на рівні плацебо^{*, **}
- Покращує якість життя, що пов'язана зі станом здоров'я (HRQoL: Health-Related Quality of Life) у пацієнтів як з АР, так і з ХК^{2, 3}
- Відсутність метаболізму (CYP450)^{*, ***}
- Не існує значимої взаємодії з іншими препаратами, яка впливає на безпеку^{*}
- Один з найнижчих показників зайнятості H₁-рецепторів у мозку у порівнянні з іншими H₁-АГП 2-го покоління^{7, 8}
- Коригування дози не потрібне пацієнтам похилого віку та пацієнтам з порушеною функцією нирок^{****} або печінки^{*}
- Не впливає на здатність керування автотранспортом^{9, 10, *, #, ##}
- Не впливає на психомоторні функції^{11, *, ##, ###}
- Не впливає на психомоторні функції після одночасного прийому з алкоголем^{12, *, ##, +}
- Не зареєстровано клінічно значимого подовження інтервалу QTc або інших серцево-судинних ефектів^{13, *, ++}

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

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

Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату HIKCAP® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01**

